



**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**

**INCIDENCIA DE EVENTOS AORTICOS Y RESULTADOS DE  
LA CIRUGIA DE SUSTITUCION DE LA RAIZ AORTICA CON  
PRESERVACION VALVULAR EN EL SINDROME DE  
MARFAN.**

**COHORTE-ESTUDIO DE 607 PACIENTES.**

**TESIS DOCTORAL**

**Carlos Esteban Martín López**

**Madrid, 2017**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**

**INCIDENCIA DE EVENTOS AORTICOS Y RESULTADOS DE  
LA CIRUGIA DE SUSTITUCION DE LA RAIZ AORTICA CON  
PRESERVACION VALVULAR EN EL SINDROME DE  
MARFAN.  
COHORTE-ESTUDIO DE 607 PACIENTES.**

**TESIS DOCTORAL**

**Doctorando**

**Carlos Esteban Martín López**

**Co-directores**

**Dr. Raúl José Burgos Lázaro**

**Dr. Alberto Forteza Gil**

*A Estela,  
a mis padres, mi hermana y hermano.*

***“Si buscas resultados distintos,  
no hagas siempre lo mismo”.***

Albert Einstein

## **AGRADECIMIENTOS**

Desde estas líneas me gustaría expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años de trabajo han estado a mi lado, familia, amigos y compañeros, y que de una u otra forma han hecho posible la realización de esta tesis.

En primer lugar, mi agradecimiento al Dr. Alberto Forteza, verdadero ideólogo de esta tesis y uno de los pioneros en el tratamiento y seguimiento integral de los pacientes con SM en este país. Me brindó la oportunidad de poner en marcha este proyecto, y sin su extenso y laborioso trabajo como creador y coordinador de la Unidades de Marfan del Hospital Universitario 12 de Octubre, y posteriormente, del Hospital Universitario Puerta de Hierro hubiese sido imposible la elaboración de esta tesis. Su enorme capacidad de trabajo, su constante disposición por emprender nuevos proyectos y su ejemplo como profesional, son un referente en Cirugía Cardíaca. Es un honor poder trabajar y aprender a su lado.

De igual forma quisiera agradecer al Dr. Raúl Burgos por su inestimable consejo y experiencia. Su apoyo y ayuda constante han sido determinantes para la realización y culminación de esta tesis.

Al Dr. Arturo Evangelista, coordinador de la Unidad de Marfan del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, por su estrecha y generosa colaboración para aunar esfuerzos en el manejo integral de los pacientes con SM.

A todo el personal del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario 12 de Octubre y Puerta de Hierro-Majadahonda por su colaboración y apoyo para poder realizar esta tesis.

A mis padres por su confianza y amor, os lo debo todo.

Especialmente le doy las gracias a Estela, la suerte de mi vida, por su inmensa paciencia, su amor incondicional y apoyarme en todas las decisiones que tomo. Nunca podré agradeceréelo lo suficiente.

Por último me gustaría finalizar agradeciendo a todos los afectados por el Síndrome de Marfan, quienes son el fin último y sentido de esta tesis.

## **RESUMEN**

### **Introducción y antecedentes.**

El síndrome de Marfan (SM) es una enfermedad genética (mutación en el gen FBN1, que codifica la proteína fibrilina), hereditaria y sistémica del tejido conectivo<sup>1</sup>. El espectro clínico es muy variable, con afectación del aparato locomotor, sistema oftálmico, cardiovascular o dérmico, entre otros. La supervivencia está determinada, principalmente, por la severidad de las manifestaciones cardiovasculares y, los eventos aórticos como la rotura o la disección aórtica, son las causas más frecuentes de mortalidad en estos pacientes<sup>2,3</sup>. Alrededor del 90% de los pacientes con síndrome de Marfan tendrán alguna complicación cardiovascular durante su vida, como rotura, disección aórtica o cirugía de la raíz aórtica. Actualmente, con el fin de prevenir estas complicaciones aórticas, en centros especializados se realizan screenings familiares en pacientes asintomáticos, diagnóstico genético precoz y un estrecho seguimiento mediante pruebas de imagen (ecocardiografía, tomografía y resonancia magnética)<sup>4</sup>.

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan la cirugía profiláctica en el SM, cuando los diámetros de la raíz aórtica son  $\geq 50$  mm y, únicamente, ante la presencia de factores de riesgo adicionales (rápida velocidad de crecimiento, historia familiar de disección o necesidad de cirugía cardíaca por otra indicación), consideran la intervención con diámetros  $> 45$  mm<sup>5</sup>.

Estas indicaciones están basadas en estudios observacionales de series de pacientes con aneurismas de aorta torácica de diferentes etiologías, con un reducido porcentaje de pacientes incluidos con SM<sup>6-8</sup>. El riesgo de eventos aórticos (disección o rotura aórtica) está directamente relacionado al incremento de los diámetros aórticos. Sin embargo, existen pocos datos específicos en el SM y estos pacientes pueden padecer eventos aórticos con diámetros de

aneurismas de raíz aórtica menores a el resto de la población<sup>9</sup>.

En cuanto al tratamiento quirúrgico de la raíz aórtica, la utilización de conductos valvulados ha demostrado muy buenos resultados a medio y largo plazo y continua siendo un procedimiento seguro y reproducible<sup>10</sup>. Sin embargo, presenta las complicaciones inherentes al uso de prótesis valvulares aórticas<sup>11,12</sup>.

Las prótesis mecánicas presentan una incidencia anual estimada de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas debidas a la anticoagulación crónica entre el 2-4%. Además, la cirugía en estos pacientes se plantea a una edad muy temprana y muchos de ellos requerirán otras cirugías derivadas de su conectivopatía. Así, el no mantener una anticoagulación crónica supone eliminar un riesgo importante a largo plazo. En las mujeres, se suma la dificultad que puede suponer el manejo de un posible embarazo. Por otro lado, los pacientes portadores de prótesis biológicas mantienen un riesgo de deterioro estructural con necesidad de reoperación variable según las diferentes bioprótesis comercializadas pero aproximadamente del 60 % en < 65 años y del 20-25% en > 65 años

Por este motivo, en los últimos años, surgieron procedimientos quirúrgicos que trataban de preservar la válvula aórtica para evitar los inconvenientes derivados de las prótesis valvulares mecánicas y biológicas<sup>13,14</sup>.

Aunque estas técnicas de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular aórtica han demostrado unos excelentes resultados clínicos y funcionales a corto y largo plazo, su aplicación en pacientes con SM, es controvertida debido a la incertidumbre, en términos de funcionalidad y durabilidad, de la válvula aórtica afectada por la propia conectivopatía<sup>15,16</sup>.

Existen escasas series publicadas de pacientes con SM sometidos a cirugía de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular, la mayoría de las cuales son experiencias unicéntricas, de reducida casuística y con un seguimiento a largo plazo limitado.

## **Objetivos**

- Analizar la incidencia anual de eventos aórticos (disección aórtica aguda, rotura aórtica, cirugía aórtica o muerte) e intentar relacionarlos en función de los diámetros aórticos.
- Analizar los resultados a corto y largo plazo en los pacientes con SM intervenidos de cirugía de sustitución de raíz aórtica con preservación valvular (técnica de David), en términos de morbilidad y durabilidad (libertad de reoperación e insuficiencia aórtica significativa residual).

## **Método**

Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, de pacientes con SM diagnosticados según los criterios de Gante.

Desde Enero del año 2004 hasta Junio del 2015, un total de 607 pacientes fueron obtenidos de forma multicéntrica de las Unidades de Marfan del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona) y Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid) con estudio ecocardiográfico y mediante angioTC o angioRMN de la aorta inicial y posterior seguimiento periódico anual. El seguimiento medio fue de 5 años.

La población final estudiada fueron 406 pacientes (tras la exclusión de los pacientes que no acudieron, al menos, a dos de las consultas programadas durante el seguimiento y aquellos que en el momento de la primera consulta tenían historia de disección aórtica, cirugía aórtica o presentaban en ese momento una dilatación aneurismática de la raíz aórtica con indicación quirúrgica).

En todos los pacientes se inició tratamiento con betabloqueante y/o losartán y se indicó la cirugía



profiláctica cuando el diámetro máximo aórtico fue  $\geq 50$  mm (en algunos casos, con historia familiar de disección aórtica, deseo de una gestación o progresión rápida en el crecimiento de la aorta, la cirugía se realizó con diámetros menores).

Los eventos aórticos se definieron como disección aórtica, muerte o cirugía aórtica. El cálculo de la incidencia de eventos aórticos se realizó en la población total estudiada para estimar el riesgo de dichos eventos aórticos y determinar los diámetros aórticos óptimos para indicar la cirugía profiláctica.

En todos los pacientes intervenidos mediante la técnica de preservación valvular (David) por aneurisma de la raíz aórtica o disección aórtica aguda, se analizaron los resultados a corto y largo plazo, en términos de morbilidad y de durabilidad medido como libertad de insuficiencia aórtica significativa (IAo  $\geq 2$ ) o reoperación.

Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente y por estudios ecocardiográficos al mes de la intervención y posteriormente de forma anual.

## **Resultados**

### **Incidencia de eventos aórticos**

La edad media en la primera visita fue  $28 \pm 14$  años y el diámetro aórtico medio, a nivel de los senos de Valsalva, de  $37.1 \pm 6.6$  mm.

En total, hubo 11 eventos aórticos fatales ( siete éxitus y cuatro disecciones aórticas agudas de la raíz /aorta ascendente) durante el total de los 2195 pacientes/años del seguimiento completo.

El riesgo medio anual de evento aórtico fatal fue del 0,5% en la población total (riesgo de muerte de 0.32% y riesgo de disección aórtica de 0.18%). Este riesgo se incrementó en función del aumento de los diámetros aórticos (0,2%/año con diámetros  $< 40$  mm, 0,5%/año entre 40-44 mm, 1,9%/año entre 45-49 mm y 4,1% con diámetros  $\geq 50$  mm. El riesgo se cuadruplicó con

diámetros entre 45-49 mm y se octuplicó con diámetros  $\geq 50$  mm.

Se intervinieron 56 pacientes de la raíz/aorta ascendente de forma programada (41% de los cuales presentaban unos diámetros aórticos  $< 50$  mm en el momento de la cirugía) y no hubo mortalidad hospitalaria.

La supervivencia para la serie completa a 3, 5 y 10 años fue  $99 \pm 5$  %,  $98,6 \pm 6$  % y  $95,5 \pm 2,5$  %, respectivamente.

#### Cirugía de sustitución de la raíz aórtica con reimplantación valvular (técnica de David).

Un total de 132 pacientes fueron sometidos durante el seguimiento a la técnica de David por aneurisma de la raíz aórtica.

El seguimiento clínico y ecocardiográfico fue del 100% con un tiempo medio de  $4,6 \pm 3,1$  años.

El diámetro medio de los senos de Valsalva en el momento de la indicación quirúrgica fue de  $49,7 \pm 4,3$  mm con un 13,7% asociando insuficiencia aórtica significativa.

La técnica de reimplantación valvular aórtica David tipo I fue empleada en 33 pacientes y la técnica de David V con la modificación de Stanford en el resto.

La presencia de prolapso valvular, tras la reimplantación de la válvula aórtica, fue corregida en 33 pacientes y en el 20.5 % se realizaron otros procedimientos, siendo la reparación mitral, la más frecuente (15/27, 55,5%).

No hubo mortalidad hospitalaria. Seis pacientes precisaron reintervención por sangrado postoperatorio, tres pacientes presentaron infarto de miocardio perioperatorio, 17 pacientes desarrollaron fibrilación auricular transitoria postoperatoria y un paciente requirió la implantación de un marcapasos definitivo por bloqueo auriculo-ventricular completo.

El tiempo mediano de estancia hospitalaria fue de 6 (5-7) días.

## Seguimiento:

- La mortalidad fue del 1,5% (2/132). La tasa de mortalidad a 10 años fue  $3,7 \pm 1,8\%$  .  
No hubo ningún paciente que presentara endocarditis y el 97% de los pacientes no precisaron anticoagulación encontrándose en clase funcional normal.
- 6 pacientes (4,6%) desarrollaron insuficiencia aórtica moderada o severa, 12 pacientes (9,1%) presentaron insuficiencia ligera y el resto insuficiencia trivial o sin insuficiencia (86,4%).. El 18% (3/17) de los pacientes con una altura efectiva de coaptación  $\leq 7\text{mm}$  postoperatoria presentaron regurgitación aórtica significativa y fue el único predictor de insuficiencia aórtica significativa postoperatoria (HR: 1,9,  $p$ : 0,02). La tasa de insuficiencia aórtica residual  $\geq 2$  a 10 años fue de  $7,3 \pm 3,0\%$ .
- Tres pacientes precisaron reoperación sobre la raíz aórtica previamente intervenida, siendo sometidos a sustitución valvular aórtica por prótesis aórtica mecánica con buena evolución postoperatoria y sin complicaciones. La tasa de reoperación de la raíz aórtica a 10 años fue  $3,8 \pm 1,7\%$ .
- Tres pacientes presentaron disección aórtica aguda tipo B (aorta torácica descendente y abdominal). La tasa de disección aórtica a 10 años fue de  $16,4 \pm 2,3\%$ .

## **Conclusiones**

1. En los pacientes con SM, el riesgo anual de muerte o disección aórtica es reducido con diámetros de raíz aórtica  $< 45$  mm (0,5%/año), pero se cuadruplica con diámetros entre 45-49 mm y se octuplica con diámetros  $\geq 50$  mm (1,9 y 4,1%/año, respectivamente).
2. La cirugía de sustitución de la raíz aórtica con reimplantación valvular (técnica de David) presenta un mínimo riesgo quirúrgico (0% mortalidad) y una excelente durabilidad, debiendo ser la técnica de elección en estos pacientes.
3. Con estos resultados, consideramos razonable que, en centros experimentados, se indique la cirugía con diámetros de raíz aórtica  $\geq 45$  mm en todos los pacientes con SM, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo.
4. El único predictor de IAO significativa postoperatoria durante el seguimiento fue presentar una altura efectiva de coaptación de los velos aórticos  $\leq 7$ mm . Este hallazgo destaca la importancia de asegurar intraoperatoriamente una óptima altura de coaptación, asociando, si se precisa, diferentes técnicas quirúrgicas sobre los velos aórticos.
5. Las complicaciones en la aorta nativa distal son una de los principales causas de mortalidad a medio-largo plazo en estos pacientes. La existencia de una Unidad de Marfan con protocolos específicos permite diagnosticar y tratar de forma precoz estas complicaciones, mejorando ostensiblemente el pronóstico de estos pacientes.

# INDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>25</b>
<b>1.1 Consideraciones históricas</b>	<b>25</b>
<b>1.2 Consideraciones médicas</b>	<b>32</b>
1.2.1 Epidemiología	32
1.2.2 Genética	33
1.2.3 Criterios Diagnósticos	37
1.2.4 Diagnóstico diferencial	43
1.2.5 Manifestaciones clínicas	49
1.2.6 Sistemas y Organos afectados	51
<b>1.3. Sistema Cardiovascular</b>	<b>61</b>
1.3.1 Consideraciones médicas	61
1.3.2 Pruebas de Imagen Diagnósticas	65
<b>1.4 Prevención</b>	<b>76</b>
1.4.1 Prevención primaria	76
1.4.2 Prevención secundaria	76
<b>1.5 Tratamiento</b>	<b>91</b>
1.5.1 Tratamiento de las complicaciones no cardiovasculares	91
1.5.2 Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares	96
<b>2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO</b>	<b>116</b>
<b>3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>119</b>
<b>3.1 Hipótesis</b>	<b>119</b>
<b>3.2 Objetivos</b>	<b>119</b>
<b>4. METODOLOGIA DEL ESTUDIO</b>	<b>121</b>
<b>4.1 Material y Método</b>	<b>121</b>
4.1.1 Población estudiada	122
<b>4.2. Diseño del Estudio</b>	<b>124</b>
4.2.1 Parámetros de la raíz/aorta ascendente	125
4.2.2 Tratamiento quirúrgico	126

4.2.3 Eventos aórticos adversos analizados.....	127
4.2.4 Durabilidad de la técnica quirúrgica de preservación valvular .....	127
4.2.5 Variables analizadas .....	127
4.2.6 Análisis estadístico .....	133
<b>4.3 Autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica.....</b>	<b>134</b>
<b>4.4 Elaboración del manuscrito.....</b>	<b>134</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>137</b>
<b>5.1 Incidencia de eventos aórticos.....</b>	<b>137</b>
5.1.1 Datos demográficos .....	137
5.1.2 Eventos Aórticos fatales durante el seguimiento .....	141
5.1.3 Cirugía de la raíz aórtica electiva realizada durante el seguimiento .....	144
5.1.4 Otros procedimientos quirúrgicos asociados.....	148
5.1.5 Supervivencia durante el seguimiento.....	148
<b>5.2 Cirugía de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular mediante reimplantación (técnica de David).....</b>	<b>149</b>
5.2.1 Estudio durante el postoperatorio inmediato .....	152
5.2.2 Análisis de la morbilidad ocurrida durante el seguimiento.....	153
5.2.3 Insuficiencia aórtica significativa durante el seguimiento. ....	155
5.2.4 Reoperación durante el seguimiento .....	156
<b>6. DISCUSION.....</b>	<b>160</b>
<b>6.1 Incidencia de eventos aórticos en el SM.....</b>	<b>160</b>
<b>6.2 Cirugía de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular .....</b>	<b>172</b>
<b>6.3 Limitaciones del estudio .....</b>	<b>182</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>185</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>187</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>215</b>

## **ABREVIATURAS**

**ATT:** Aneurismas de la aorta torácica.

**DAo:** Disección de aorta.

**DMO:** Densidad mineral ósea.

**DTDVI:** Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo.

**DTSVI:** Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo.

**ED:** Ectasia Dural.

**EGF:** Factor de crecimiento epidérmico.

**ETE:** Ecocardiografía transesofágica.

**ETT:** Ecocardiografía transtorácica.

**FE:** Fracción de eyección.

**FTAAD:** Aneurismas y disección de la aorta torácica familiares no sindrómicos.

**IAo:** Insuficiencia aórtica.

**IM:** Insuficiencia mitral.

**NYHA:** Clasificación de la clase funcional de la New York Heart Association (I-IV).

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.

**SC:** Superficie corporal.

**SED-v:** Variante vascular del síndrome de Ehlers-Danlos.

**SEL:** Síndrome de ectopia lentis.

**SLD:** Síndrome de Loeys-Dietz

**SM:** Síndrome de Marfan.

**SPVM:** Síndrome de prolapso de válvula mitral.

**SSG:** Síndrome de Shprintzen-Goldberg

**TC:** Tomografía axial computarizada.

**TGF- $\beta$ :** Factor transformante de crecimiento-beta.

**VI:** Ventrículo izquierdo.



## **INDICE DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fotografía de Bernard-Jean Antonie Marfan.

**Figura 2.** Busto del faraón Akenaton en el Museo del Cairo

**Figura 3.** Retrato de María Estuardo reina de Escocia. Blairs Museum

**Figura 4.** Fotografía de Sergei Rachmaninoff.

**Figura 5.** Ilustración del violinista Niccolò Paganini. Museo del Louvre.

**Figura 6.** Foto de Abraham Lincoln. Biblioteca del Congreso de los Estados Unidos.

**Figura 7.** Vocalista del grupo de rock “Ramones”.

**Figura 8.** Vincent Schiavelli.

**Figura 9.** Michael Phelps en agosto de 2016.

**Figura 10.** Javier Botet en el Festival Internacional de Cine Fantástico. Madrid. 2016.

**Figura 11a y b.** a) estructura tridimensional de la FBN1. b) cromosoma nº 15q21.1

**Figura 12a y b.** a) Estructura tridimensional del receptor de TGF-beta1 b) Estructura tridimensional del receptor de TGF-beta2.

**Figura 13.** Uvula bífida en el Síndrome de Loeys Dietz

**Figura 14.** Típico patrón escoliótico en pacientes con SM.

**Figura 15.** Pectus excavatum.

**Figura 16.** Protrusión acetabular.

**Figura 17.** Aracnodactilia en manos y pies.

**Figura 18 a y b.** Signo del pulgar y de la muñeca

**Figura 19.** RMN de columna lumbar con un meningocele sacro anterior en paciente con SM.

**Figura 20a y b.** a) Subluxación de cristalino en paciente con SMF. b) Coloboma de iris

**Figura 21.** RMN de columna cervical con un acúmulo anormal de panículo adiposo en una paciente con SM no obesa.

**Figura 22.** Imagen quirúrgica mostrando dilatación de la raíz aórtica y la arteria pulmonar.

**Figura 23.** Medidas de los diámetros de la raíz aórtica por ecocardiografía transtorácica.

**Figura 24.** Intervalos de confianza del 95% para el diámetro aórtico a nivel de los Senos de Valsalva en función del área de la superficie corporal en: (A) adolescentes, (B) adultos entre 20-39 años y (C) adultos  $\geq 40$  años.

**Figura 25.** Esquema de la raíz aórtica.

**Figura 26.** Medidas de los diámetros de la raíz aórtica por ecocardiografía transesofágica.

**Figura 27.** Reconstrucción tridimensional de la aorta torácica y abdominal por Angio-TC.

**Figura 28.** Diferentes planos de corte aórticos por Angio-RM.

**Figura 29.** Estudio de la raíz aórtica por Angio-RM.

**Figura 30.** Sustitución de la raíz/aorta ascendente y valvular aórtica mediante la técnica Bentall- De Bono con prótesis mecánica o biológica.

**Figura 31.** Sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular aortica. Técnica de remodelado (Yacoub) y Técnica de reimplantación (David).

**Figura 32.** Modificaciones de las técnicas de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular.

**Figura 33.** Diferentes etapas quirúrgicas de la técnica David V-Modificación de Stanford.

**Figura 34.** Soporte externo de la raíz aórtica (PEARS)

**Figura 35.** Técnica “Florida Sleeve”.

**Figura 36.** Selección de pacientes.

**Figura 37.** Edad de la población en la primera visita y en el último seguimiento

**Figura 38.** Riesgo de evento aórtico en función de los diámetros aórticos a nivel de los senos de Valsalva y la aorta ascendente.

**Figura 39.** Curva de supervivencia del total de pacientes.

**Figura 40.** Curva de supervivencia de los pacientes.

**Figura 41.** Curva de libertad de insuficiencia aórtica significativa.

**Figura 42.** Curva de libertad de reoperación.

**Figura 43.** Curva de supervivencia en función del diámetro aórtico inicial.

**Figura 44.** . Incidencia de rotura aórtica, disección y/o muerte con diámetros  $\geq 6$  cm.

**Figura 45.** Incidencia de eventos en función del diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva.

## **INDICE DE TABLAS**

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la nosología de Gante.

**Tabla 2.** Score de hallazgos Sistémicos.

**Tabla 3.** Criterios de Gante revisados para el diagnóstico de SM.

**Tabla 4a y b.** Diagnóstico diferencial del SM.

**Tabla 5.** Síndrome de Loeys-Dietz.

**Tabla 6.** Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos.

**Tabla 7.** Edad de aparición de las lesiones extracardiacas en niños.

**Tabla 8.** Parámetros radiológicos en la protrusión acetabular.

**Tabla 9.** Criterios radiológicos (RMN y TC) de la ectasia dural en el SM.

**Tabla 10.** Clasificación de los grados de la ectasia dural por RM.

**Tabla 11.** Normograma ecocardiográfico de los diámetros de la raíz aórtica en adultos.

**Tabla 12.** Normograma ecocardiográfico de los diámetros de la raíz aórtica en población pediátrica.

**Tabla 13.** Comparación de técnicas de imagen de la aorta.

**Tabla 14.** Protocolo de seguimiento tras cirugía aórtica en el SM.

**Tabla 15.** Tratamiento farmacológico en el SM.

**Tabla 16.** Recomendaciones para la actividad física en el SM.

**Tabla 17.** Indicación quirúrgica de la aorta en el SM en adultos.

**Tabla 18.** Indicación quirúrgica de la población pediátrica en el SM.

**Tabla 19.** Tratamiento quirúrgico de las complicaciones aórticas en el SM.

**Tabla 20.** Indicaciones quirúrgicas en la insuficiencia aórtica.

**Tabla 21.** Indicaciones quirúrgicas en la insuficiencia mitral.

**Tabla 22.** Características clínicas de la población a estudio en la 1ª Consulta.

**Tabla 23.** Características ecocardiográficas o AngioTC/RM de la población en la 1ª Consulta.

**Tabla 24.** Riesgo anual de Evento Aórtico en función de los diámetros máximos aórticos a nivel de los senos de Valsalva y aorta ascendente.

**Tabla 25.** Características clínicas de los pacientes estudiados.

**Tabla 26.** Características ecocardiográficas preoperatorias de los pacientes estudiados.

**Tabla 27.** Características operatorias de los pacientes estudiados.

**Tabla 28.** Estimaciones Kaplan- Meier de la población estudio.

**Tabla 29.** Estimaciones Kaplan-Meier de de Jondeau et al.

# 1. INTRODUCCION

---

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 CONSIDERACIONES HISTÓRICAS

En 1896, Bernard-Jean Antonie Marfan (1858-1942, Fig 1) presentó el caso de una niña de 5 años en la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, que posteriormente fue publicado en la revista Bull Soc Méd Hôp<sup>17</sup> con el título “*Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux extrémités, caractérisée para l’allongement des os avec un certain degré d’amincissement*” traducida al castellano, “Un caso de malformación congénita de los cuatro miembros, más pronunciada en los extremos, que se caracteriza por el alargamiento de los huesos con un cierto grado de adelgazamiento”. Marfan hizo referencia, con especial atención, a los miembros desproporcionadamente largos y la presencia de deformidad en la columna, señalando en su artículo que la madre había observado estas anomalías en su hija desde el nacimiento. Los dedos de los pies y las manos eran excepcionalmente largos y delgados. Marfan acuñó el término "dedos de araña" (aracnodactilia) y dolicostenomelia (en griego *stenos*, estrecho y delgado, y *melos*, miembro), para referirse a esta enfermedad. La niña presentó un deterioro progresivo de sus alteraciones óseas aunque se cree que falleció por tuberculosis<sup>18</sup>.

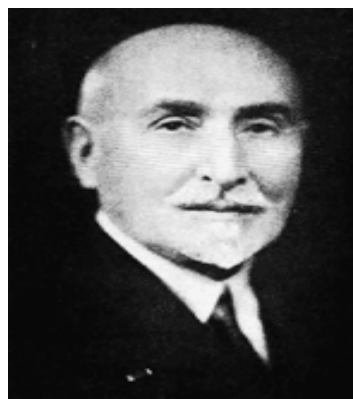


Fig. 1. Bernard-Jean Antonie Marfan.

B-J.A. Marfan publicó fundamentalmente sobre temas pediátricos, siendo coautor del *Tratado de las Enfermedades de Niños* que recibió el premio de la Academia francesa de Ciencias en 1897. Investigó en diversas patologías y destacó en el uso de rayos ultravioleta para la prevención y el tratamiento del raquitismo<sup>18-19</sup>. Fue una de las figuras más relevantes de la pediatría de su tiempo.

En 1902 Henri Méry y Léon Babonneix, estudiaron el caso descrito por B-J.A. Marfan y observaron que tenía una gran escoliosis y asimetría torácica, y usaron el término hipercondroplasia<sup>20</sup>.

En el mismo año, Achard<sup>21</sup> informó de otro paciente con manifestaciones similares y tituló su artículo "la aracnodactilia", en base a sus dedos largos. También describió la hiperflexibilidad articular y la naturaleza familiar de esta patología.

A lo largo de la historia el SM ha sido denominado de diferentes maneras: aracnodactilia (Achard, 1902), hipercondroplasia (Méry y Babonneix, 1902), distrofia mesodérmica congénita (Weber, 1909) o dolicoftenomelia.

Salle describió las anomalías oculares y cardíacas asociadas. En 1914 Boeger relacionó la ectopia del cristalino con el síndrome y en 1943, Baier et al<sup>22,23</sup> describieron las manifestaciones cardiovasculares.

En 1931 Henricus Jacobus Marie Weve (1888-1962) demostró que el trastorno era transmitido como un rasgo dominante y se considera que fue el primero en usar el término de Síndrome de Marfan<sup>24</sup>.



En 1955 Victor McKusick estableció una clasificación de las enfermedades relacionadas con los defectos del tejido conectivo, resumidas en su monografía “Trastornos hereditarios del tejido conectivo” <sup>25</sup>.

El primer dato que encontramos en la historia sobre la presencia de personas con SM aparece en el antiguo Egipto, donde se ha documentado que el faraón Akenatón, décimo faraón de la dinastía XVIII, esposo de Nefertiti y padre de Tutankamon, y su familia, presentaban un fenotipo característico, proponiéndose tres teorías: Síndrome de Fröhlich, hermafroditismo o síndrome de Marfan. Se ha descartado el síndrome de Fröhlich porque se caracteriza, entre otras manifestaciones, por presentar infertilidad y retraso mental y Akenaton fue padre de 10 hijos. Con respecto al hermafroditismo, algunos investigadores como Braverman lo aseguran, dada la morfología claramente femenina observada en las estatuas de Akenaton <sup>26</sup>.

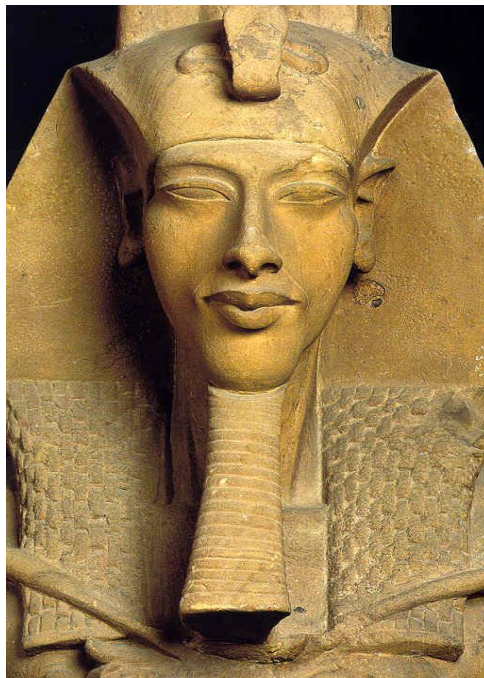


Fig. 2 Busto del faraón Akenaton en el Museo del Cairo

Por otra parte, el egiptólogo Donald B. Redford, ha afirmado que Akenaton (Fig 2) pudo haber sufrido el SM basado en los rasgos físicos que aparecen en las esculturas y relieves de Akenaton y su familia.

Algunos de los personajes históricos que han sido documentados como afectados por el SM son:

- María I de Escocia (María Estuardo) nacida en Escocia en 1542 y que murió a los 45 años decapitada (Fig 3).



Fig. 3. María Estuardo reina de Escocia. Retrato oficial. Blairs Museum. The Museum of Scotland' Catholic Heritage. 1561-1567. Desconocido

- Rachmaninoff, compositor, pianista y director de orquesta ruso nacido en 1873 que falleció a los 70 años de cáncer (melanoma). (Fig 4).



Fig. 4 Fotografía de Sergei Rachmaninoff .

- Niccolò Paganini, violinista, violista, guitarrista y compositor italiano nacido en 1782 y que falleció a los 58 años por cáncer de laringe (Fig 5).



Fig. 5 El violinista Niccolò Paganini. Jean Auguste Dominique Ingres. 1819. Museo del Louvre

- Abraham Lincoln nacido en 1809 en Kentucky, decimosexto presidente de los Estados Unidos, que murió a los 56 años asesinado de un disparo en un teatro (Fig 6).

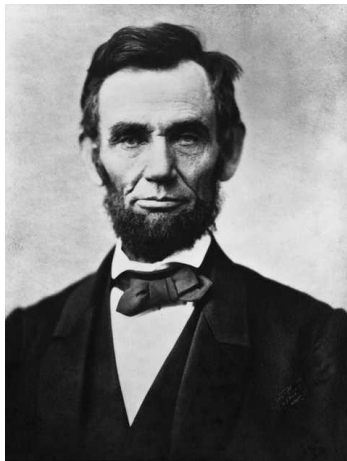


Fig. 6 Abraham Lincoln. Foto realizada en 1863 por Alexander Gardner. División de Impresiones y Fotografías de la Biblioteca del Congreso de los Estados Unidos

- Joey Ramone nacido en Nueva York en 1951, músico y vocalista de Ramones que murió a los 50 años por linfoma (Fig 7).



Fig. 7 Vocalista de “Ramones”. Foto de 1980

- Vicent Schiavelli actor italoamericano nacido en Nueva York en 1948, falleció a los 57 años de cáncer de pulmón (Fig 8).



Fig 8. Vincent Schiavelli

- Michael Phelps (Fig 9), nadador estadounidense, y el deportista olímpico más condecorado de la historia, con un total de 28 medallas. Nacido en 1985, fue diagnosticado de SM. Con la aplicación de los nuevos criterios de SM, donde es

imprescindible tener patología cardíaca para el diagnóstico, Michael Phelps no presenta SM y estaría encuadrado como trastorno del tejido conectivo.

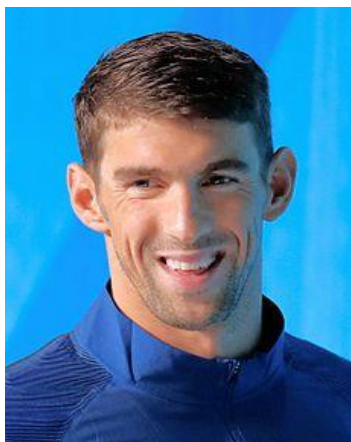


Fig 9. Michael Phelps en agosto de 2016.

- Javier Botet, actor director de cine e ilustrador español nacido en Ciudad Real en 1977. A los 5 años se le diagnosticó SM, siendo intervenido en Madrid de pectus excavatum, a los 20 años de cifoescoliosis y a los 28 años, intervenido de forma preventiva de dilatación de la raíz aórtica en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (Fig 10).



Fig 10. Javier Botet en el Festival Internacional de Cine Fantástico. Madrid. 2016

## 1.2 CONSIDERACIONES MÉDICAS

### 1.2.1 Epidemiología

El SM es un trastorno hereditario del tejido conectivo con manifestaciones pleiotrópicas que afectan a los pulmones, ojos, huesos, ligamentos, piel, corazón, vasos sanguíneos y a la membrana fibrosa que cubre el Sistema Nervioso Central <sup>1</sup>.

Se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia completa (es decir, todas las personas que tienen el gen presentan el fenotipo), pero de expresividad variable y su incidencia es de uno por cada 5000-10000 personas en ambos sexos y grupos étnicos, siendo una de las más frecuentes de las denominadas como “enfermedades raras” <sup>2, 27-29</sup>.

Sin embargo, entre un 15-30% de los casos no tienen historia familiar y se les denominan casos "esporádicos", causados por una mutación espontánea “de novo”.

Ocasiona defectos esqueléticos que se reconocen generalmente como personas altas, delgadas con extremidades largas, dedos con aspecto de araña, malformaciones torácicas (pectus excavatum o pectus carinatum), curvatura de la columna (escoliosis o cifoescoliosis) y con unas características particulares faciales que incluyen dientes apiñados y un paladar muy arqueado u ojival. Los problemas oculares asociados más comunes son la miopía y la ectopia lentis (el cristalino tiende a desplazarse superiormente, pero las zónulas permanecen intactas y permiten una acomodación normal)<sup>30</sup>.

La supervivencia está principalmente condicionada por la severidad de la afectación cardiovascular, siendo la patología aórtica (rotura o disección aórtica) y la insuficiencia cardiaca producida por insuficiencia mitral o aórtica, las causas más frecuente de mortalidad<sup>2,3</sup> Alrededor del 90% de los pacientes con SM tendrán una complicación cardiovascular durante su vida, incluyendo cirugía de la raíz de aorta, válvula mitral o la disección de aorta a diferentes niveles.

### 1.2.2 Genética

El SM es una alteración hereditaria que afecta fundamentalmente a la composición química del tejido conectivo, cuya función estructural es servir de sustento y almacén de todas las células que conforman nuestro organismo<sup>3</sup>.

El tejido conectivo está compuesto esencialmente por proteínas fibrosas, proteoglicanos y proteínas de adhesión, como el colágeno, elastina, fibrilina, fibronectina, laminina y otras sintetizadas por los fibroblastos, condroblastos y osteoblastos<sup>31</sup>.

En el SM, el defecto en el tejido conectivo se debe a una mutación del gen que codifica la fibrilina (FBN1), proteína fundamental para el adecuado ensamblaje de las fibras de colágeno, que otorga resistencia y maleabilidad al tejido conectivo<sup>32</sup>.

El locus FBN1 reside en el brazo largo del cromosoma 5 y 15<sup>33</sup>, y recientemente se ha descubierto la importancia adicional del factor transformante de crecimiento-beta (TGF- $\beta$ ) en la génesis de esta enfermedad<sup>34,35</sup>.

En 1986, Sakai et al<sup>36</sup> identificó a la fibrilina como el principal componente de la matriz extracelular y que estaba presente en todos los tejidos que presentaban manifestaciones fenotípicas de la enfermedad. En 1991 se relacionó el gen de la fibrilina 1 (FBN1) con el SM (Fig 11a y b), describiéndose dos pacientes con una mutación en el mencionado gen (R239P)<sup>31</sup>. Este hecho permitió integrar la genética en el diagnóstico de pacientes con SM, llegando en 1996 a incluirse la identificación de una mutación en FBN1 como criterio mayor del síndrome<sup>37</sup>. Desde entonces se han identificado más de 1700 mutaciones en el gen FBN1 relacionadas con el SM que se clasifican en cinco grupos: mutaciones con cambio de sentido, mutaciones que introducen un codón de terminación prematura, mutaciones que afectan los lugares de

ensamblaje, delecciones multiexónicas y pequeñas delecciones o inserciones que no afectan al marco de la lectura<sup>3</sup>. Además se han hallado otros genes relacionados con la enfermedad con fenotipos muy parecidos al SM, precisando un diagnóstico diferencial. Dichos genes son el TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)<sup>32,38</sup>. (Fig 12a y b)

### 1.2.2.1 Gen de la fibrilina 1 (FBN 1)

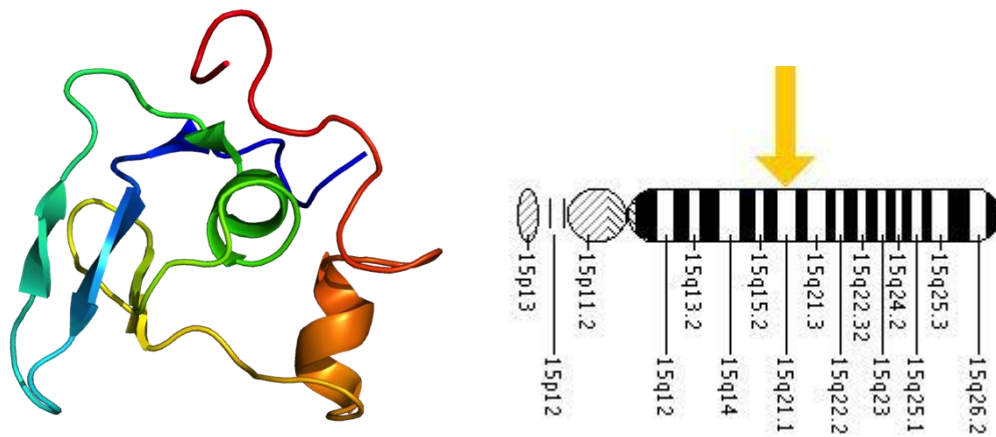


Fig.11 a y b. a) estructura tridimensional de la FBN1. b) cromosoma n° 15q21.1

El gen de la fibrilina 1 consta de 65 exones y está localizado en el cromosoma 15q-21.1. Codifica la proteína fibrilina 1 que es un integrante fundamental del tejido conectivo y es la principal proteína de un grupo de microfibrillas del tejido conectivo esenciales para una adecuada fibrillogénesis elástica. Este gen tiene varias secuencias ricas en cisteína, homólogas al factor de crecimiento epidérmico (EGF); 47 exones codifican un dominio completo EGF con 43 de éstos incluyendo la secuencia consenso para la unión al calcio. El calcio juega un papel muy importante en la estabilidad del dominio y confiere una mayor resistencia a la degradación proteolítica<sup>31,38,39</sup>.



### 1.2.2.2 Genes TGFBR 1 y 2 (receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 y 2)

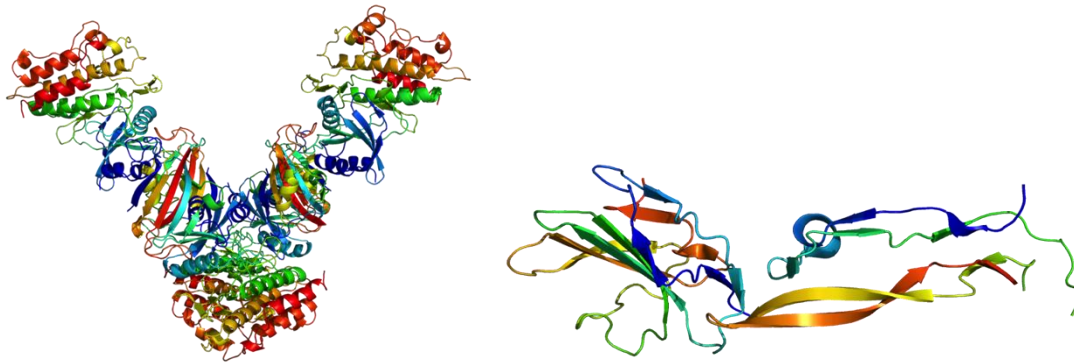


Fig 12 a) [Estructura tridimensional](#) del receptor de TGF-beta. 1 b) [Estructura tridimensional](#) del receptor de TGF-beta. 2

Hay pacientes diagnosticados o con sospecha de SM en los que se han encontrado mutaciones en estos genes. Suelen presentar una forma más agresiva de la enfermedad en el aspecto vascular, con disecciones y roturas arteriales a edades más tempranas y con diámetros aórticos más pequeños. Clásicamente, esta variante observada en pacientes con características fenotípicas marfanoides, enfermedad vascular agresiva y presencia de típicas características morfológicas como la tortuosidad arterial, hipertelorismo, úvula bífida, pies zambos..., etc, era clasificada como SM tipo 2, y actualmente se incluye en una entidad diferente denominada Síndrome de Loeys-Dietz<sup>38,40</sup>.

La posibilidad de hallar una mutación genética cuando se estudia a un paciente con SM es alta, aunque depende de diferentes factores como la edad, la historia familiar o el método utilizado para el diagnóstico genético. En los estudios que se han publicado varían del 76 al 93%<sup>38</sup>.

Se transmite de forma autosómica dominante, por esta razón, el riesgo de que un hijo con algunos de los progenitores afectados tenga la enfermedad es del 50%. El 75% de las personas afectadas por el SM tiene a uno de sus padres afectados y solo en un 25% de los casos el afectado presenta una mutación de novo o espontánea que suele suceder durante la replicación celular, previa a la división celular en el ovocito, o aparece en un gameto<sup>31</sup>. El porcentaje de

portadores de la mutación que manifiesta el fenotipo a una determinada edad (penetrancia), en el SM es prácticamente del 100%<sup>38</sup>.

Sin embargo, no existe una correlación documentada directa entre el genotipo y el fenotipo<sup>41</sup>.

#### Conclusiones:

- Las formas más severas y progresivas de la enfermedad (denominada Marfan neonatal) presentan mutaciones en la parte central del gen, entre los exones 24 y 32. Aunque no es una norma general, ya que existen formas neonatales que presentan mutaciones en otros exones e individuos con formas leves de la enfermedad que sí presentan alteraciones en dichos exones.
- Los pacientes con mutaciones que alteran el procesado del propéptido C-terminal han sido relacionadas con afectaciones predominantemente esqueléticas de la enfermedad.
- Mutaciones en diferentes regiones del gen pueden producir los mismos efectos globales.
- Mutaciones idénticas en diferentes regiones pueden implicar diferente severidad.
- Las formas más leves suelen asociarse con mutaciones de los exones 59 a 65 e implican la introducción de nuevas cisteínas.

### 1.2.3 Criterios Diagnósticos

El SM se incluyó en una clasificación del tejido conectivo por primera vez en 1955 por Victor McKusick<sup>25</sup>, pero no fue hasta 1986 cuando un consenso internacional de expertos<sup>42</sup> definió un conjunto de criterios clínicos (nosología de Berlín) para el diagnóstico de SM, con una modificación posterior en 1996<sup>37</sup> referida desde entonces como nosología de Gante. Esta última incorporó la presencia de mutaciones en el gen FBN1 con unos criterios más restrictivos que los de la nosología de Berlín, y tuvo como objetivos reducir el sobrediagnóstico del síndrome y facilitar mejores guías para diferenciarlo de otros síndromes que se superponen<sup>43</sup>.

Los criterios de Gante (Tabla 1) se han utilizado para realizar el diagnóstico del SM con una elevada especificidad, al haberse detectado mutaciones en FBN1 hasta en el 97% de los pacientes que presentan estos criterios<sup>44</sup>. Pero el hecho de no tener en cuenta la edad en algunas de las manifestaciones clínicas (dificultando el diagnóstico en niños) o incluir algunas manifestaciones clínicas inespecíficas, ha hecho que esta clasificación también presente limitaciones.

Esto dio lugar a diagnosticar como SM de forma errónea a pacientes con síndrome de ectopia lentis, síndrome de prolapso de válvula mitral o el fenotipo MASS<sup>30</sup> (M: afectación mitral consistente en la aparición de prolapso valvular, con diversos grados de regurgitación; A: los diámetros de la raíz aórtica pueden estar en los límites superiores de la normalidad para la superficie corporal, pero no hay progresión a aneurisma ni predisposición a la disección; S: estrías cutáneas; S: anomalías esqueléticas similares a las presentes en el SM).

Tabla 1- Criterios diagnósticos de la nosología de Gante

Órgano/Sistema	Requisitos para la clasificación de criterio mayor	Requisitos para la afectación de órgano/sistema
Esquelético	Al menos 4 de los siguientes <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pectus carinatum</li> <li>2. Pectus excavatum que requiere cirugía</li> <li>3. Ratio entre segmentos reducido o ratio envergadura y estatura elevado (&lt;1,05)</li> <li>4. Signos del pulgar y muñeca positivos</li> <li>5. Escoliosis (20°) o espondilolistesis</li> <li>6. Extensión del codo reducida (&lt;170°)</li> <li>7. Desplazamiento medial del maléolo interno causando pie plano</li> <li>8. Protrusión acetabular</li> </ol>	Al menos 2 hallazgos para criterio mayor, o una de esa lista y 2 de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pectus excavatum de moderada severidad</li> <li>2. Hiperlaxitud articular</li> <li>3. Paladar con arco pronunciado o aglomeración dental</li> <li>4. Apariencia facial característica (dolicocefalia, hipoplasia malar, enoftalmos, retrognatia, fisura palpebral baja)</li> </ol>
Ocular	Ectopia lentis	Al menos 2 de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cornea anormalmente aplanada</li> <li>2. Aumento de la longitud axial ocular</li> <li>3. Hipoplasia del iris o del músculo ciliar, provocando miosis reducida</li> </ol>
Cardiovascular	Al menos uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dilatación de la aorta ascendente con o sin regurgitación, afectando a los senos de valsalva</li> <li>2. Disección de la aorta ascendente</li> </ol>	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prolapso de la válvula mitral, con o sin regurgitación</li> <li>2. Dilatación de la arteria pulmonar, en ausencia de estenosis u otra causa en individuos menores de 40 años</li> <li>3. Calcificación del anillo mitral en menores de 40 años</li> <li>4. Dilatación o disección de la aorta torácica descendente o abdominal en menores de 50 años</li> </ol>
Pulmonar	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neumotorax espontáneo</li> <li>2. Bullas apicales</li> </ol>
Tegumentos	Ninguno	Al menos uno de los siguientes criterios menores: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estrías marcadas en ausencia de variaciones ponderales importantes, embarazo o estrés repetido</li> <li>2. Hernia recurrente o incisional</li> </ol>
Duramadre	Ectasia dural lumbosacra	Ninguna

Para el diagnóstico del SMF en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad deben estar involucrados dos órganos/sistemas que reúnan criterios mayores y al menos la afectación de un tercer órgano/sistema. En pacientes con historia familiar de SMF solo se requiere un criterio mayor, con datos que sugieran afectación de un segundo sistema. (De Peape et al<sup>37</sup>)

También puede ocurrir lo contrario, que pacientes diagnosticados de ectopia lentis y dilatación aórtica sin suficientes manifestaciones sistémicas no sean diagnosticados como SM.

Con el objeto de solucionar estas limitaciones de la nosología de Gante, mejorar la definición de algunas categorías diagnósticas, identificar pacientes que podrían presentar diagnósticos alternativos y para concretar guías de manejo para distintos grupos de pacientes, como los niños, que no cumplen criterios inicialmente pero pueden hacerlo posteriormente, se propuso una revisión de dicha nosología.

Un comité internacional de expertos en el diagnóstico y tratamiento del SM convocado en Bruselas por la National Marfan Foundation (EEUU), definió y publicó la nosología de Gante revisada<sup>45</sup>. Esta modificación está basada en la revisión de grandes series de pacientes publicadas, la experiencia de los miembros del grupo en la aplicación de los criterios clásicos, el diagnóstico diferencial del SM y en la solidez y limitaciones del estudio genético.

Las nuevas modificaciones introducidas en estas guías diagnósticas son las siguientes:

- Se concede mayor valor a los hallazgos más importantes del SM como son el aneurisma o disección de la raíz aórtica y a la ectopia lentis, siendo suficiente la combinación de ambas para establecer el diagnóstico. El resto de manifestaciones oculares y cardiovasculares, así como los hallazgos de otros órganos o sistemas, contribuyen en un “*score*” sistémico (Tabla 2) que guía el diagnóstico cuando está presente la enfermedad aórtica pero no la ectopia lentis.
- Se le asigna un papel más importante al estudio genético molecular de FBN1 y de otros genes relevantes como el TGFBR1 y el TGFBR2. En la práctica diaria no se considera un requisito formal, pero se considera adecuado realizarla cuando esté disponible.

Tabla 2. Score de hallazgos Sistémicos

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signo de la muñeca y el pulgar: 3 (Signo de la muñeca o el pulgar:1)</li> <li>• Pectus carinatum :2 (pectus excavatum o asimetría torácica: 1)</li> <li>• Deformidad del retropié: 2 (pie plano: 1)</li> <li>• Neumotorax: 2</li> <li>• Ectasia Dural: 2</li> <li>• Protrusion acetabular: 2</li> <li>• SS/SI reducida y ratio brazo/estatura incrementada y escoliosis no severa:1</li> <li>• Escoliosis o cifosis toracolumbar :1</li> <li>• Reducción de la extensión del codo:1</li> <li>• Hallazgos faciales (3/5): 1 (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral inclinada hacia abajo, hipoplasia malar, retrognatia)</li> <li>• Estrias cutáneas: 1</li> <li>• Miopia &gt; 3 dioptrias: 1</li> <li>• Prolapso de la válvula mitral (todos los tipos): 1</li> </ul>
<p>Total máximo: 20 puntos; puntuación de <math>\geq 7</math> indica afectación sistémica</p> <p>SS/SI: ratio segmento superior/inferior</p>

- Aunque el diagnóstico de SM puede realizarse sin estudio genético, existen claras indicaciones para realizarlo<sup>31</sup>:
  - En pacientes que no cumplen los criterios clínicos, en particular con ectopia lentis aislada y pacientes con rasgos cardiovasculares sugestivos con hallazgos esqueléticos o en casos esporádicos en gente joven.
  - Es muy útil en familiares (niños) de pacientes afectados para saber si ellos han heredado la mutación de sus padres y seguir controles periódicos.
  - En pacientes en los que el diagnóstico genético pueda interferir con su estilo de vida, como los deportistas, o pueda influir en la iniciación del tratamiento o la programación de controles y seguimientos clínicos.
  - En el diagnóstico prenatal, analizando el ADN extraído de células fetales obtenidas de las vellosidades coriónicas entre la 10 y 12 semanas de gestación.

- En el diagnóstico preimplantacional, en tratamientos de fecundación in vitro, estudiando si los embriones son portadores o no de la mutación patogénica para la implantación en el útero de aquellos que no la presenten.
- Algunas de las manifestaciones del SM menos específicas pierden relevancia en la evaluación diagnóstica, como es la hiperlaxitud articular, el pectus excavatum,...etc.
- Los nuevos criterios formalizan el concepto de diagnosticar mediante pruebas adicionales si los pacientes reúnen suficientes criterios de SM pero muestran hallazgos inespecíficos, sobre todo ante la posibilidad de un diagnóstico alternativo que nos hiciera cambiar la forma de abordaje, tales como el síndrome de Shprintzen-Goldberg (SSG), Loeys-Dietz (SLD), la forma vascular del síndrome de Ehlers-Danlos (SEDv), el trastorno no específico del tejido conectivo y el SM potencial.

### **Criterios diagnósticos actuales:**

En la nueva nosología revisada en el año 2010, los criterios diagnósticos se han definido para un paciente índice esporádico o para un paciente con historia familiar (Tabla 3).

- A. En ausencia de historia familiar de SM, el diagnóstico puede establecerse en cuatro supuestos distintos:
  1. La presencia de disección o dilatación de la raíz aórtica ( $Z\text{-score} \geq 2$ , ajustado a edad y superficie corporal<sup>46</sup>) y ectopia lentis diagnóstica SM, independientemente de la existencia de hallazgos sistémicos, salvo cuando estos sean indicativos de SSG, SLD o SEDv

Tabla 3. Criterios de Gante revisados para el diagnóstico de SM

<b>En ausencia de historia familiar de SMF</b>	
1.	Ao ( $Z \geq 2$ ) y EL = SMF <sup>a</sup>
2.	Ao ( $Z \geq 2$ ) y mutación FBN1 = SMF
3.	Ao ( $Z \geq 2$ ) y score sistémico ( $\geq 7$ puntos) = SMF <sup>a</sup>
4.	EL y FBN1 identificada en individuos con aneurisma aórtico = SMF <ul style="list-style-type: none"> <li>• EL con o sin score sistémico, sin mutación en FBN1, o con mutación FBN1 no relacionada con aneurisma/disección aórtica = SEL</li> <li>• Ao (<math>Z \geq 2</math>) y score sistémico (<math>Z \geq 5</math>) sin EL = MASS</li> <li>• PVM y Ao (<math>Z &lt; 2</math>) y score sistémico (<math>&lt; 5</math>) sin EL = SPVM</li> </ul>
<b>En presencia de historia familiar (HF) de SMF</b>	
5.	EL y HF de SMF = SMF
6.	Score sistémico $\geq 7$ puntos y HF de SMF = SMF
7.	Ao ( $Z \geq 2$ en mayores de 20 años, $Z \geq 3$ en menores de 20 años) e HF de SMF = SMF

Ao: diámetro aórtico en senos de Valsalva (indicado por Z- score) o disección	
Mutación FBN1: mutación en fibrilina 1	
EL: ectopia lentis	
MASS: fenotipo con miopía, prolapso mitral, dilatación limítrofe de raíz de aórtica ( $Z < 2$ ), estrías y hallazgos esqueléticos	
PVM: prolapso de válvula mitral	
SEL: síndrome de ectopia lentis	
SMF: indica síndrome de Marfan	
SPVM: síndrome de prolapso de válvula mitral	
Z: Z-score	
<sup>a</sup> Advertencia: descartar síndrome de Shprintzen-Goldberg, síndrome de Loeys-Dietz o Ehlers-Danlos tipo vascular y tras estudio de mutaciones en TGFBR1/2, COL3A1 y bioquímica de colágeno	

2. La presencia de disección o dilatación ( $Z\text{-score} \geq 2$ ) y la identificación de una mutación casual en FBN1 es suficiente para establecer el diagnóstico, aún en ausencia de ectopia lentis
3. En presencia de disección o dilatación ( $Z\text{-score} \geq 2$ ), sin ectopia lentis y ausencia o desconocimiento de mutaciones en FBN1, puede establecerse el diagnóstico de SM cuando existan suficientes hallazgos sistémicos ( $\geq 7$  puntos), aunque se deben excluir en este caso la posibilidad de SSG, SLD o SEDv con los estudios correspondientes.
4. En presencia de ectopia lentis pero sin dilatación/disección aórtica, la identificación de una mutación en FBN1 previamente asociada a enfermedad aórtica permite confirmar el SM. Si la mutación en FBN1 no está asociada a enfermedad cardiovascular el paciente sería clasificado como síndrome de ectopia lentis.



- B. En caso de individuos con historia familiar de SM, el diagnóstico puede ser establecido por la presencia de ectopia lentis, un score sistémico  $\geq 7$  puntos o la presencia de dilatación de la raíz aórtica ( $Z \geq 2$  en adultos  $\geq 20$  años, o  $Z \geq 3$  en individuos  $< 20$  años)

Además, se consideran dos nuevas situaciones en menores de 20 años. Primero, el “trastorno inespecífico del tejido conectivo” para los casos con insuficientes hallazgos sistémicos ( $< 7$ ) y/o dimensiones limítrofes de la raíz aórtica ( $Z < 3$ ), sin mutación de FBN1. En segundo lugar, el término “SM potencial” se aplicaría en los casos esporádicos o familiares, con mutación identificada en FBN1 pero con diámetros aórticos que no alcanzan un Z score de 3.

En adultos se definen además 3 categorías alternativas: síndrome de ectopia lentis (SEL), síndrome de prolapso de válvula mitral (SPVM) y el fenotipo MASS.

Por último, los autores reconocen que algunos pacientes son difíciles de clasificar debido a la superposición de fenotipos en distintas entidades.

#### 1.2.4 Diagnóstico diferencial

Existen enfermedades y síndromes con manifestaciones clínicas similares al SM. El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras conectivopatías y con enfermedades metabólicas que presentan algunos hallazgos clínicos semejantes pero se presentan de forma aislada. (Tabla 4 a y b).

Tabla 4a. Diagnóstico diferencial del SM<sup>47</sup>

Enfermedades por defecto FBN1- cromosoma 15	Enfermedades por defecto FBN2- Cromosoma 15	Enfermedades metabólicas	Otras
Subluxación familiar del cristalino Dilatación /disección aórtica familiar aislada Fenotipo MASS Craneosinostosis marfanoide	Aracnodactilia congénita contractural	Homocistinuria	Hábito marfanoide familiar Enfermedad congénita familiar Síndrome prolapso mitral familiar Síndrome Stickler

Tabla 4b. Diagnóstico diferencial del SM<sup>48</sup>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	
Aneurismas de la aorta torácica sindrómicos	<b>No fibrilinopatías</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Loeys-Dietz</li> <li>• Síndrome de Ehler-Danlos tipo IV</li> <li>• Síndrome de Turner</li> <li>• Síndrome de Beals</li> <li>• Síndrome de Alagille</li> <li>• Enfermedad poliquística renal autosómica dominante</li> </ul> <b>Fibrilinopatías</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Shprintzen-Goldberg</li> <li>• Síndrome de Weill-Marchesani</li> <li>• Fenotipo MASS</li> </ul>
Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD)	Locis TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente Valvula aórtica bicúspide

TAA: aneurisma de aorta torácico

1. **Síndrome de prolapso de válvula mitral o síndrome de Barlow<sup>5</sup>**: (con o sin afectación esquelética). Puede acompañarse de comunicación interauricular y malformaciones esqueléticas torácicas y escoliosis.
2. **Ectopia lentis familiar<sup>49</sup>**: se encuentran algunas manifestaciones esqueléticas típicas del SM e incluso mutaciones en el gen de la fibrilina 1, pero este síndrome se caracteriza por la ausencia de enfermedad aórtica. Es difícil realizar el diagnóstico diferencial en sujetos jóvenes con SM en desarrollo y en ausencia de un familiar afectado. La presencia de aneurisma aórtico, historia familiar de enfermedad aórtica, o la identificación de mutaciones en el gen de FBN1 previamente asociado a aneurisma aórtico, es suficiente para cambiar el diagnóstico a SM. Para asegurarse de que no haya errores dependientes

del crecimiento, no debe realizarse el diagnóstico de ectopia lentis familiar en menores de 20 años. Es una alteración genéticamente heterogénea, con herencia autosómica dominante, causada por mutaciones en el gen de la fibrilina 1 y por mutaciones recesivas en LTBP2 y ADAMSTL4.

1. **Síndrome de Shprintzen-Goldberg<sup>50</sup>**: se caracteriza por un hábito marfanoide, con anomalías craneofaciales (craneosinostosis y rasgos faciales dismórficos característicos), esqueléticos, cardiovasculares y dificultades de aprendizaje. Se presenta de forma esporádica y algunos de estos pacientes presentan mutaciones en el gen de la fibrilina-1.
2. **Fenotipo MASS<sup>51</sup>**: El término se acuñó para denominar a los pacientes con un trastorno sistémico del tejido conectivo que no cumplía los criterios diagnósticos de otros síndromes conocidos, especialmente del SM, con el que comparte muchas de sus manifestaciones fenotípicas. Está producida por una mutación en el gen de la fibrilina y se caracteriza por la presencia de miopía, prolapso de la válvula mitral, dilatación aórtica (leve y no progresiva) y anormalidades en el tejido cutáneo y musculoesquelético. Al menos dos sistemas deben estar afectados para establecer el diagnóstico.
3. **Síndrome de Loeys-Dietz<sup>51-53</sup>**: es una enfermedad autosómica dominante resultado de una mutación en alguno de los genes que codifican para el receptor del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGFB1 o TGFB2). Se pueden distinguir dos variantes fenotípicas (Tabla 5)

Tabla 5. Síndrome de Loeys-Dietz<sup>48</sup>

	Loeys-Dietz tipo I	Loeys-Dietz tipo II
Fenotipo	Hipertelorismo Craneosinostosis Úvula bífida/paladar hendido Tortuosidad arterial y aneurismas	Sin otras anomalías craneofaciales, excepto úvula bífida Similar al síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
Genes mutados	TGFB1 y TGFB2	TGFB1 y TGFB2
Prevalencia	Desconocida	Desconocida
Pronóstico	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años	Mediana de supervivencia, 37 años. Fallecimiento a la edad media de 26 años

Los aneurismas de aorta son muy frecuentes (98%), aparecen a edades tempranas y se caracterizan por un alto riesgo de disección y/o rotura, incluso con diámetros  $<5\text{ cm}$ <sup>49,52</sup>, y hasta el 53% de los pacientes desarrollan aneurismas en otras localizaciones. En general los pacientes con manifestaciones craneofaciales más severas presentan una enfermedad arterial más agresiva. Es muy característico la presencia de úvula bífida (Fig 13). Con respecto a las manifestaciones esqueléticas suelen presentar las mismas que el SM añadiendo la posible presencia de malformaciones del tipo pies zambos<sup>54</sup>.



Fig. 13. Úvula bífida en el síndrome de Loeys Dietz

4. **Síndrome de Ehlers-Danlos tipo vascular o tipo IV**<sup>5,52,55</sup>: es producido por una mutación en el gen que codifica para el colágeno tipo 3 (COL3A1) y se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por una fragilidad vascular y visceral extrema, que puede conducir a roturas vasculares y viscerales espontáneas o ante mínimos traumatismos. Otras manifestaciones de la enfermedad, como la hiperlaxitud cutánea y articular, son menos marcadas que en los otros subtipos. La mayor parte de las muertes se producen por roturas vasculares.
5. **Aracnodactilia contractural congénita o síndrome de Beals**<sup>5,55</sup>: es debido a mutaciones en el gen de la fibrilina 2 (FBN2), heredadas de modo autosómico dominante. Pese a que el fenotipo puede ser similar al del SM, se diferencia por la aparición de contracturas en flexión múltiples, aracnodactilias, cifoescoliosis grave, pabellones

auriculares anormales e hipoplasia muscular. Se asocia a elongación aórtica y aneurisma de aorta torácica, pero no se ha documentado progresión hacia la disección de la misma.

6. **Homocistinuria**<sup>56</sup>: Es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, producida por un déficit de cistationin-beta-sintetasa. En esta entidad es típico presentar un gran crecimiento de los huesos largos y ectopia lentis, aunque sin afectación de la aorta. Pueden presentar retraso mental, predisposición tromboembólica y aterosclerosis coronaria. El diagnóstico se realiza buscando altas concentraciones en plasma de homocisteína o con el test de nitroprusiato en orina.
7. **Síndrome de Stickler**<sup>57</sup>: enfermedad genética hereditaria autosómica dominante del tejido conectivo, de carácter progresivo (los síntomas se agravan con el paso del tiempo), en la mayoría de los casos es heredada por los hijos de alguno de sus progenitores. Se han encontrado hasta ahora 3 genes que participan en el desarrollo del síndrome: COL2A1, COL11A1 y COL12A1; el primero representa la mayoría de los casos (75%), y junto con el segundo gen predominan los síntomas articulares, auditivos y oculares. Los signos visuales incluyen degeneración vítrea, desprendimiento de retina, miopía, glaucoma de ángulo abierto y cataratas precoces, pero no incluye subluxación de cristalino. Sin embargo, los pacientes con afectación del tercer gen es una variante del síndrome que también recibe el nombre de oto-espondilo-metafisaria, que afecta solamente a las articulaciones y a la audición sin afectación visual.
8. **Aneurismas y disección de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD)**<sup>48</sup>, (Tabla 6):

La mayoría de los aneurismas aórtico torácicos (AAT) y disecciones aórticas familiares se producen en pacientes que no pueden encuadrarse en ninguno de los síndromes descritos anteriormente (Tabla 4b). En general, en estos pacientes las complicaciones (rotura o disección) se dan a edades más tempranas (<60 años) en comparación con los

pacientes con aneurismas espontáneos (>60 años) aunque sin alcanzar la precocidad de los AAT sindrómicos. Desde el punto de vista genético, los FTAAD presentan una marcada heterogeneidad, los genes asociados con TAAD son TGFBR1, TGFBR2, MYH11, ACTA2 y FBN1, habiéndose identificado hasta el momento 7 loci diferentes: TAAD1, TAAD2, TAAD3, TAAD4, TAAD5, FAA1 y TAAD-asociado a ductus arterioso persistente<sup>51</sup>. El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresión variable con respecto a la edad de inicio de la enfermedad de la aorta, la ubicación del aneurisma, y el grado de dilatación de la aorta antes de la disección. La heterogeneidad clínica y genética es un inconveniente para su diagnóstico, y hoy en día, los genes ya descubiertos explican solo el 20% del total de los FTAAD.

En algunos casos de TAAD se asocian con aneurismas de otras arterias (cerebrales y periféricas), conducto arterioso permeable, válvula aórtica bicúspide, livedo reticularis o Iris flocculi.

Las pruebas genéticas están indicadas en pacientes con dilatación de la aorta a nivel de la aorta ascendente o de los senos de Valsalva, aneurismas y disecciones de la aorta torácica ascendente o descendente, antecedentes familiares y para la exclusión del síndrome de Marfan, síndrome de Loeys-Dietz, y otras anormalidades del tejido conectivo. También está indicada la prueba genética en los padres, hermanos, y posiblemente hijos de un paciente con mutación conocida en ACTA2, TGFBR2, TGFBR1 o FBN1 y en las pruebas prenatales cuando un padre se le diagnostica TAAD y se ha identificado una mutación en los genes ACTA2, TGFBR2, TGFBR1 o FBN1.

**Tabla 6. Aneurismas de la aorta torácica familiares no sindrómicos (FTAAD)<sup>48</sup>**

Gen responsable	FTAAD	%	Dissección aórtica
Gen desconocido Locus 5q13-14 Codifica para las proteínas versican, trombospondina 4 y proteína relacionada con el cartilago	TAAD1		
TGFBR2 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 2 Mutación en la arginina 460 en el locus 3p24-25	TAAD2 Mismo gen mutado en el síndrome Loays Dietz	5%	Riesgo de dissección aórtica con diámetro <5 cm Recomendaciones similares a las del síndrome de Loays-Dietz
MYH11 Cadena pesada de la beta miosina 11 específica de células de músculo liso. Localizado en el cromosoma 16p	TAAD-ductus arterioso persistente	1%	Riesgo de dissección con diámetro aórtico ≤4,5 cm
ACTA2 Gen que codifica para la región alfa2 de la actina del músculo liso de la aorta. Locus 10q22-24	TAAD4	15%	Riesgo de dissección aórtica aguda tipo A con diámetro <5,0 cm y a edades tempranas de la vida Riesgo de dissección aórtica tipo B a edades menores de 21 años
TGFBR1 Gen que codifica el receptor del factor de crecimiento transformante beta 1 Locus 9q33-34	TAAD5 Mismo gen mutado en el síndrome de Loays Dietz y el síndrome de Furlong		
FAA1 Locus 11q23-24	FAA1		
FBN1 Gen que codifica la fibrilina 1 Locus 15q21.1 Puede presentar mosaicismo en células somáticas y germinales	Mismo gen mutado en el síndrome de Shprintzen-Goldberg, el síndrome de Weill-Marchesani y el fenotipo MASS (fibrilopatías)		

### 1.2.5 Manifestaciones clínicas

Los síntomas que presentan los pacientes con SM son muy diversos, y pueden presentarse en el nacimiento o ir apareciendo a lo largo de la vida. La sospecha diagnóstica se suele basar en los hallazgos físicos y los antecedentes familiares.

Existen tres formas de presentación relacionadas con la edad:

- **Marfan neonatal:** Se trata de la variante menos frecuente y más grave de la enfermedad. Al nacer suelen objetivarse malformaciones esqueléticas y cutáneas, tales como extremidades largas, dedos finos, aspecto envejecido, piel laxa, hipotonía, alteraciones del tórax, contracturas en flexión y micrognatia. La principal causa de muerte más frecuente en estos pacientes suelen

ser las alteraciones valvulares que presentan, a diferencia de otras edades en la que predomina la afectación aórtica, y suelen fallecer durante el primer año de vida por insuficiencia cardíaca<sup>58,59</sup>.

- **Marfan Infantil:** En una revisión de P. Oliva et al, se describe la presentación de sintomatología a una edad media de 11,4 años en los casos esporádicos y a los 7,3 años en los casos familiares<sup>47,60</sup>. La edad de aparición de las lesiones extracardiacas en niños se describe en la Tabla 7.

Tabla 7. Edad de aparición de las lesiones extracardiacas en niños

Alteraciones esqueléticas	
•	Aracnodactilia: desde recién nacido
•	Pie plano: desde 2-3 años
•	Alteraciones faciales: desde los 3-4 años
•	Paladar ojival: desde 3-4 años
•	Escoliosis: - Edad menor: 14 meses
	- Edad media: 7 años
	- Edad más frecuente: 10-14 años
•	Deformidad tórax: - Edad menor: 18 meses
	- Edad máxima: pubertad
•	Ectopia lentis: desde los 6 a 14 años
•	Miopía severa : desde los 10 años
•	Estrías: desde los 11 a los 14 años

La dilatación de aorta se presenta a una edad media de 11 años y frecuentemente asocian retraso de la marcha y trastorno del aprendizaje.

- **Marfan clásico:** Es la forma de presentación más frecuente y reconocida en niños, adolescentes y adultos. Se basa en los criterios revisados de Gante<sup>45</sup>, anteriormente descritos.



### 1.2.6 Sistemas y Organos afectados

#### **A. Sistema musculoesquelético**

Las alteraciones esqueléticas son las más frecuentes y precoces, pudiendo aparecer desde el nacimiento, o con más frecuencia, desarrollarse durante la infancia. Estas alteraciones son progresivas, completándose en la adolescencia y son las primeras que establecen la sospecha de la enfermedad.

##### **A1. Escoliosis o cifosis toracolumbar**

La escoliosis se puede diagnosticar clínicamente si se observa una diferencia en el eje vertical  $\geq 1,5$  cm entre el hemitórax izquierdo y derecho o, radiográficamente si el ángulo de Cobb (ángulo entre una línea trazada a lo largo del platillo superior de la vértebra con más inclinación en la zona alta de la curva escoliótica y una segunda línea dibujada a lo largo del platillo superior de la vértebra con mayor inclinación en la zona inferior de la curva escoliótica medida en la vista anterior-posterior de la columna vertebral) es  $> 20$  grados <sup>61</sup>.

La escoliosis afecta al 62% de los pacientes con SM y progresa rápidamente durante el crecimiento, provocando una deformidad importante, dolor y problemas ventilatorios de tipo restrictivo<sup>62</sup>.

Se inicia entre la primera y segunda décadas de la vida o incluso más tardíamente. El tipo de escoliosis más frecuente es el de doble curvatura (torácica derecha y lumbar izquierda), que se da en el 50% de casos (Fig. 17), seguida por la curvatura torácica derecha en el 30% de los casos <sup>63</sup> (Fig 14).

En el SM, las curvas progresan más rápidamente que en la escoliosis idiopática y se estabilizan al llegar a la edad adulta, sólo si la curva al llegar a esa edad es menor de 30 grados<sup>64</sup>.

La escoliosis, ocasionalmente aparece junto a cifosis, las cuales no suele ser estructuradas, es decir, suelen ser actitudes cifóticas relacionadas con hipotonía de la musculatura de la columna.

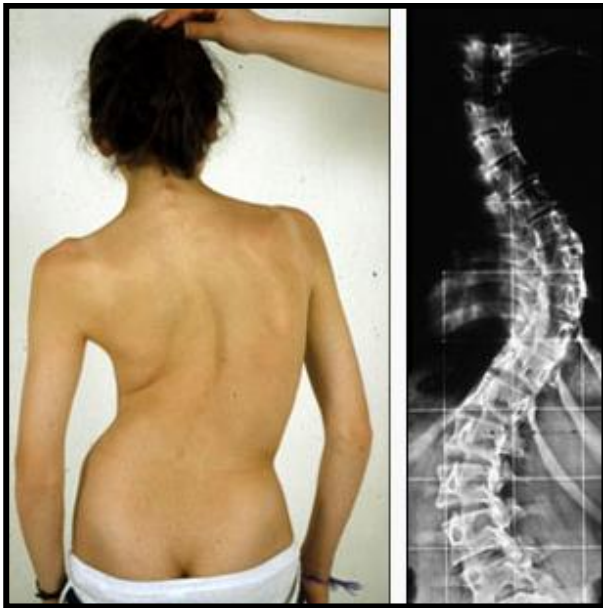


Fig 14. Típico patrón escoliótico en pacientes con SM, doble curva, torácica derecha y lumbar izquierda

En ausencia de escoliosis, la presencia de cifosis toracolumbar sumará un punto en el score sistémico.

La escoliosis no es la única deformidad en la columna de estos pacientes. Se han descrito alteraciones de los distintos componentes vertebrales tales como pedículos estrechos, apófisis transversas anchas con megapófisis, mayor distancia interpedicular, vértebras festoneadas (scalloping), espondilolistesis y anomalías de transición<sup>65</sup>.

## A2. Pectus excavatum y carinatum

Representan el hundimiento o la protrusión del esternón en la caja torácica, respectivamente. Se considera que es producido por el sobrecrecimiento de las costillas hacia el interior (excavatum) o exterior (carinatum) del tórax. El pectus excavatum se aprecia en dos tercios de los pacientes con SM y puede llegar a condicionar afectación cardíaca o respiratoria con déficit ventilatorio restrictivo, siendo necesaria una cirugía terapéutica y no solo estética<sup>66</sup> (Fig 15). El pectus

carinatum, pese a ser más específico del SM, y salvo la afectación estética, no genera ningún tipo de complicaciones.

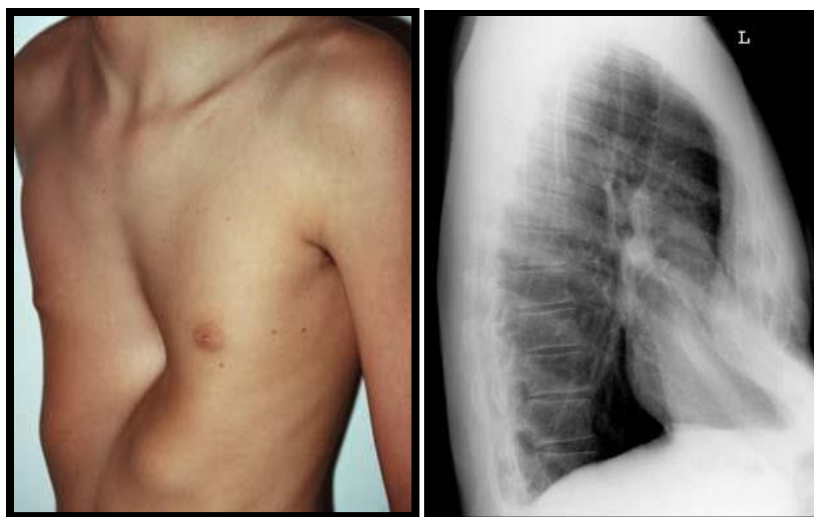


Fig 15. Pectus excavatum. Proyección radiológica lateral de la parrilla costal

### A3. Protrusión acetabular

Es un hallazgo común en el SM, y uno de los criterios del score sistémico de la nosología de Gante. La severidad no aumenta después de la madurez esquelética y se observa una incidencia del 31%<sup>67</sup>. El acetábulo puede ser anormalmente profundo y mostrar una erosión acelerada (Fig. 19). Los criterios radiológicos que lo definen son: ángulo creado desde el centro de la cabeza femoral al borde del acetábulo  $> 40^\circ$ , colapso de la imagen de gota o signo de la lágrima, y pelvis invadida por el acetábulo más allá de la línea ilioisquiática<sup>68</sup> (Fig 16, Tabla 8). Existen muchas teorías sobre la causa etiológica, como la osificación anormal del cartílago trirrariado de los huesos coxales o la existencia de una alteración genética propia del síndrome. Es necesario monitorizar la cadera entre los 8 y 13 años mediante exploración clínica y radiológica ya que habitualmente suele ser asintomática, o simplemente se evidencia una limitación en la rotación de cadera<sup>67</sup>.

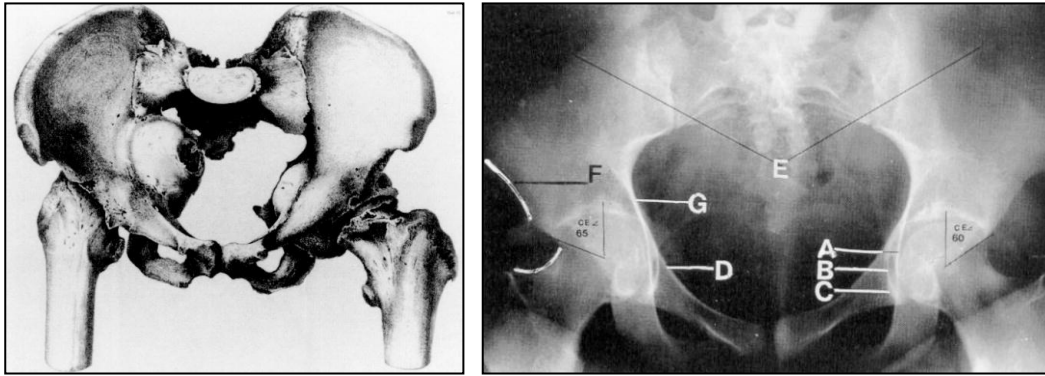


Fig 16. Protrusión acetabular. A: línea ilioisquiática o de Kohler. B: línea acetabular que representa el área subcondral de la superficie semilunar del acetábulo. C: gota o lágrima. D: línea ileopectínea. E: Alas iliacas. F: Línea Brailsford. G: segmento arqueado de la línea ileopectínea

Tabla 8. Parámetros radiológicos en la protrusión acetabular

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Distancia de la cabeza femoral a la línea ilioisquiática</li> <li>• Ángulo de Wiberg <math>&gt; 40^\circ</math></li> <li>• Signo de la gota que cruza la línea ilioisquiática</li> <li>• Línea acetabular que cruza la línea de Kohler</li> <li>• Acetábulo que cruza la línea ileopectínea</li> </ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### A4.Incremento envergadura brazos/estatura y reducción ratio segmento superior/inferior.

Talla alta con mayor envergadura o dolicoostenomelia, representada con una envergadura de brazos /estatura  $> 1,05$  y un ratio del segmento superior (pubis-occipucio) / segmento inferior (pubis-talón)  $< 0.85$  en raza blanca y  $< 0.78$  en raza negra<sup>45</sup>.

Es importante señalar que los individuos con el SMF no son necesariamente altos para los estándares de la población, sino que son más altos que lo previsto en función de sus antecedentes genéticos<sup>69</sup>.

#### A5. Extremidades

- Las extremidades son desproporcionadamente largas con respecto al tronco.
- Aracnodactilia, (Fig. 17).



Fig 17. Aracnodactilia en manos y pies

La asociación de crecimiento excesivo de huesos y laxitud articular genera los siguientes signos clínicos: el signo “del pulgar” o de Steinberg, que es positivo cuando el pulgar se opone completamente dentro de la mano cerrada y se proyecta más allá del borde cubital, y por otro lado el signo “de la muñeca” o de Walker-Murdoch, que es positivo si la falange distal del primer y quinto dedo de una mano, se superponen 1-2 centímetros al colocarse rodeando la muñeca<sup>45</sup> (Fig. 18 a y b). El signo del pulgar puede ser negativo en un alto porcentaje de casos con SM y suele ser positivo en el síndrome de Ehlers Danlos, así como en el 1,1% de niños sanos de raza blanca y en el 2,7% de niños de raza negra<sup>70</sup>. El signo de la muñeca es más prevalente que el signo del pulgar y presenta menos falsos positivos que éste<sup>71</sup>.



Fig 18 a y b. Signo del pulgar y de la muñeca

#### **A6. Extensión reducida del codo**

- Se considera si el ángulo entre el brazo y el antebrazo mide  $\leq 170^\circ$  con el brazo totalmente extendido.

#### **A7. Hallazgos faciales**

- Los rasgos faciales incluyen una cara alargada y estrecha (dolicocefalia) con los ojos hundidos (enoftalmos), baja inclinación de las fisuras palpebrales, huesos planos a nivel de la mejilla (hipoplasia malar) y retrognatía.

#### **A8. Pies Planos**

- Se define cuando el arco plantar del pie colapsa y llega a contactar totalmente con el suelo. En algunos individuos, el arco plantar incluso nunca llega a desarrollarse. El pie plano valgo es la patología del pie que se evidencia con más frecuencia en los pacientes con SM y se relaciona con el incremento de la laxitud ligamentosa generada por la patología del tejido conectivo, siendo su incidencia del 25,2%<sup>72</sup>. También se ve con menor frecuencia pies cavos.

#### **A9. Densidad mineral ósea**

- Aunque algunas investigaciones han evidenciado una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en estos pacientes, el significado de estos hallazgos en relación con el riesgo de fracturas es incierto<sup>73</sup>. No existe asociación entre la DMO y la presencia de escoliosis. Kohlmeier et al<sup>74</sup>, afirmó que la fibrilina anormal de estos pacientes pueden afectar a las propiedades biomecánicas del hueso, al interferir con la distribución de las fuerzas mecánicas, induciendo la deformación del esqueleto durante el desarrollo, o creando una alteración de la mineralización de la matriz ósea y aunque la mayoría de los estudios demuestran una osteopenia en estos pacientes, otros autores también han descrito osteoporosis<sup>75</sup>.

### A10. Desarrollo muscular

- Se observa hipotonía y miopatía. El músculo de los pacientes con SM se caracteriza por la variación en el tamaño de las fibras, infiltración grasa y excesiva matriz celular entre las fibras<sup>64</sup>. La debilidad y laxitud de los músculos, tendones, capsulas articulares, ligamentos y aponeurosis genera genu recurvatum, hiperextensibilidad articular, pies planos y luxaciones. Por el contrario, en algunas articulaciones proximales, puede haber contracturas con reducción de la movilidad como ocurre con relativa frecuencia en el codo, como resultado de contracturas congénitas de las articulaciones.

### A11. Ectasia dural

- La Ectasia Dural (ED) se define según Anh et al<sup>76</sup>, como “el ensanchamiento o dilatación del saco dural que rodea la médula espinal, con un aumento del volumen > de dos desviaciones estándar por encima de la media de la población sana (Fig. 19).



Fig 23. RMN de columna lumbar donde se evidencia un meningocele sacro anterior en paciente con SM

La ED está presente en diferentes trastornos del tejido conectivo y entre el 60-92% de los pacientes con SM<sup>76</sup>. Anh et al, definen su presencia en términos radiológicos mediante criterios mayores (dilatación del saco dural en su diámetro anteroposterior, en el plano sagital por debajo de S1 mayor que por encima de L4 o presencia de meningocele anterior) y como criterios menores (envoltura de la raíz nerviosa en L5 > 6,5 mm y scalloping en S1 > 3,5 mm<sup>77</sup>). Se confirma el diagnóstico de ED ante la presencia de, al menos, un criterio mayor o de ambos criterios menores (Tabla 9).

Tabla 9. Criterios radiológicos de ED en el SM

Presencia de Ectasia Dural	Presencia de un criterio mayor o presencia de ambos criterios menores
Criterios Mayores	Ancho del saco dural sagital en S1 o por debajo mayor que la anchura del saco dural por encima de L4
	Presencia de meningocele anterior
Criterios menores	Envoltura de la raíz nerviosa en L5 > 6,5mm de diámetro
	Scalloping en S1 > 3,5 mm

Fattori et al<sup>78</sup>, clasificaron la ED según los hallazgos radiológicos de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Tabla 10)

Tabla 10. Clasificación de los grados de ED por RMN según Fattori

Grado	Saco Dural	Características
0	Normal	Saco dural rectilíneo y regular
1	ED leve	Abombamiento del saco dural y la falta de grasa epidural a nivel de la pared posterior de un cuerpo vertebral, presencia de pequeños quistes radiculares, o ambas características
2	ED moderada	Abombamiento del saco dural y la falta de grasa epidural a nivel de la pared posterior de dos o más cuerpos vertebrales y presencia de quiste radicular grande
3	ED severa	Presencia de meningocele anterior sacro

Actualmente la tomografía axial computarizada (TAC) y la RMN son las técnicas de elección para el diagnóstico de la ED por la calidad con que muestran la extensión del saco dural y la erosión ósea.

Aunque la ED puede aparecer a lo largo de todo el canal medular su localización más frecuente es a nivel de L5, S1 y S2, donde la presión hidrostática del líquido cefalorraquídeo es mayor<sup>79</sup>.



Otros trastornos del tejido conectivo en los que puede aparecer la ED son el síndrome de Ehler-Danlos<sup>80</sup>, neurofibromatosis tipo I<sup>81</sup> y la espondilitis anquilosante<sup>82</sup>.

La ED fue considerada como un criterio mayor específico dentro de la nosología de Gante ya que es la segunda manifestación más común en el SM después de la afectación cardiovascular<sup>83</sup>. En el año 2010, cuando se redefinieron los criterios diagnósticos, como describimos anteriormente<sup>45</sup>, la ED y otras manifestaciones esqueléticas, forman parte de un “*score sistémico*” en el que se puntúa de 1 a 3 según su especificidad (Tabla 2).

Los síntomas que normalmente se relacionan con la presencia de ED son: dolor lumbar, cefaleas, dolor en miembros inferiores, dolor abdominal, déficit motor y sensitivo en miembros inferiores, disfunción de esfínteres incluyendo la incontinencia o estreñimiento, alteraciones de la marcha y déficits neurológicos<sup>76,84,85</sup>, aunque algunos estudios la definen como un hallazgo asintomático<sup>47</sup>.

## **B. Sistema ocular**

Entre las manifestaciones oculares del SM se incluyen la ectopia lentis (40-56%), miopía (28%) y el desprendimiento de retina (0,78%)<sup>86,87</sup>. Se puede observar la presencia de luxación del cristalino en la cámara anterior mediante estudio con la lámpara de hendidura tras dilatación pupilar. La subluxación normalmente se desarrolla en la infancia, pero puede aparecer por primera vez en la segunda década de la vida<sup>88</sup> (Fig 20 a).

La miopía se asocia con un incremento de la longitud del globo ocular con aumento del riesgo de desprendimiento de retina, glaucoma y catarata temprana.

Otros rasgos oculares que pueden estar presentes son las escleróticas azuladas y el coloboma del iris (Fig 20b).

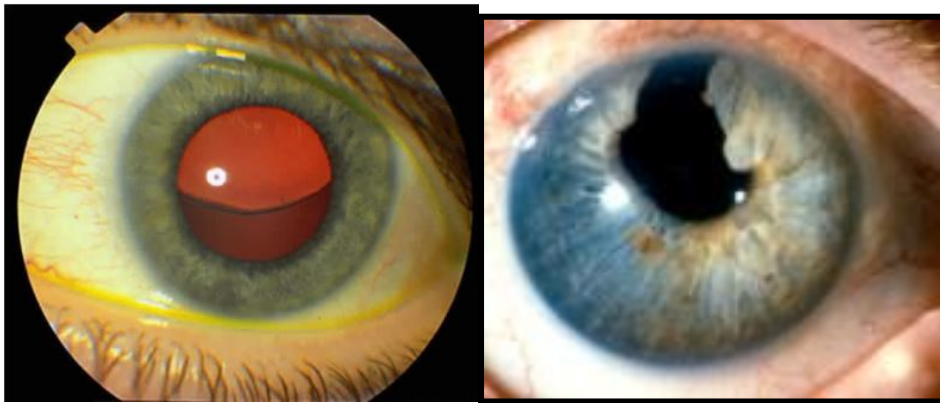


Fig 20.a) Subluxación de cristalino en paciente con SMF. b) Coloboma de iris

### C. Sistema respiratorio

Además de lo referido previamente con respecto al pectus excavatum y carinatum, los pacientes con SM pueden sufrir neumotórax espontáneos (4-11%) y pueden ir asociados a bullas apicales<sup>89</sup>. La recurrencia es común, y a veces, es necesario realizar una pleurodesis química o quirúrgica o incluso la exéresis de las bullas pulmonares.

Los pacientes con SM presentan un aumento del volumen pulmonar total y residual y una menor absorción máxima de oxígeno, con reducción de la capacidad metabólica aeróbica<sup>90</sup>.

En la edad adulta, existe una tendencia al colapso de las vías aéreas superiores durante el sueño, presentando el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Esto está asociado a las anomalías de las estructuras craneofaciales y puede contribuir a la somnolencia diurna, en ocasiones atribuida al tratamiento con betabloqueantes<sup>91</sup>.

### D. Piel y tegumentos

En la literatura han sido descritos numerosos signos cutáneos pero solo las estrías atróficas (hombros, pecho, flancos, caderas y glúteos), no relacionadas con cambios bruscos de peso ni embarazo, y las hernias recurrentes se describen en los criterios de Gante<sup>92</sup>. Otros hallazgos en la

piel son cicatrices anormales, cambios en la pigmentación, cutis laxo y un anormal acúmulo de grasa en determinadas zonas como en la región posterior cervical y a nivel abdominal (Fig 21).



Fig 21. RMN de columna cervical con un acúmulo de panículo adiposo en una paciente con SM no obesa.

### 1.3. SISTEMA CARDIOVASCULAR

#### 1.3.1 Consideraciones médicas

Las manifestaciones cardiovasculares del SM determinan el pronóstico de estos pacientes, ya que son las que ocasionan la mayor mortalidad. Hasta la instauración protocolizada de seguimientos periódicos y la cirugía profiláctica de la raíz aórtica, constituían la causa de fallecimiento del 70 al 95% de los casos<sup>93, 94</sup>.

La incidencia de lesiones cardiovasculares varía con la edad del individuo, siendo del 40-80% en niños y 80-100% en adultos<sup>47</sup>.

Las manifestaciones cardiovasculares incluidas en los criterios diagnósticos de Gante<sup>45</sup> son:

Criterios mayores:

- Dilatación de la aorta ascendente con un z-score  $\geq 2$  (diámetro normalizado de la aorta ascendente igual o mayor de la media más dos desviaciones estándar), con o sin insuficiencia aórtica, englobando los senos de Valsalva.
- Disección de la aorta ascendente.

Criterio menor:

- Prolapso de la válvula mitral con o sin insuficiencia. (prevalencia del 55-69% en SM frente al 2% de la población general)<sup>56</sup>

Otras patologías cardiovasculares no específicas del SM, pero que se pueden presentar con una relativa prevalencia son: la dilatación de la arteria pulmonar principal, la calcificación del anillo mitral, el foramen oval permeable, el prolapso de la válvula tricúspide y la dilatación y/o disección de la aorta torácica descendente o abdominal (aproximadamente aparecen en el 10% de la población con SM y representa en la actualidad, la causa más importante de mortalidad tras los avances en el tratamiento médico y la cirugía profiláctica de la aorta ascendente<sup>51,95,96</sup>).

También se han descrito lesiones vasculares periféricas a nivel cerebral, donde se han observado hemorragias subaracnoideas espontáneas secundarias a roturas de aneurismas<sup>97</sup>.

De todas estas manifestaciones, la patología aórtica es la que presenta mayor impacto pronóstico<sup>95</sup> y está presente en el 60-80% de los adultos con SM. La afectación típica de la aorta consiste en la dilatación progresiva de la raíz aórtica, comenzando a nivel de los senos de Valsalva, pudiéndose extender a otros segmentos(Fig. 22). El aneurisma de aorta ascendente puede ocasionar rotura, disección aórtica aguda y/o insuficiencia aórtica (IAo)<sup>98</sup>.

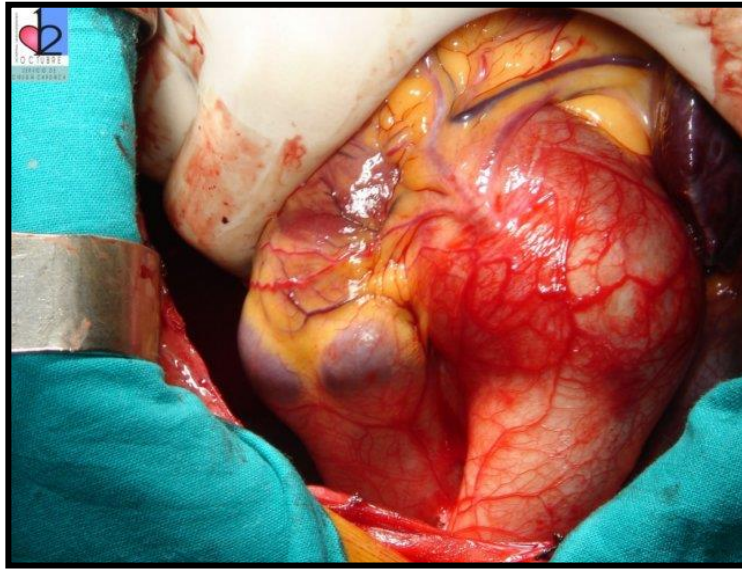


Fig 22. Paciente con síndrome de Marfan con una dilatación de la raíz aórtica y la arteria pulmonar.

Histopatológicamente, los segmentos aórticos afectados presentan degeneración de la capa media parietal, con una profunda fragmentación y desorientación de la organización laminar de las fibras elásticas, que finalmente conlleva a su pérdida y posterior reemplazo por una matriz desorganizada de proteoglucanos y colágeno. Esta necrosis quística de la media no es patognomónica del SM y puede presentarse en otras enfermedades degenerativas como la hipertensión arterial.

La continua destrucción de las fibras elásticas de la media aumenta paulatinamente la rigidez aórtica, facilitando la dilatación y el adelgazamiento de la pared. Todo ello incrementa la tensión parietal y facilita el daño ocasionado por las fuerzas de torsión y cizallamiento que actúan sobre las capas íntima y media de la aorta a lo largo del ciclo cardíaco. Este estrés hemodinámico exagera la elastólisis exagerada en el SM debida a metaloproteasas, y la disregulación del TGF- $\beta$  que promueve la apoptosis de células musculares lisas vasculares.

El resultado final, es un círculo vicioso que acelera la degeneración parietal y provoca dilatación aórtica progresiva, que se intensificará por estados de sobrecarga de presión y volumen como ocurre en la hipertensión arterial, la IAo o con el embarazo<sup>99</sup>.

La afectación valvular mitral y tricúspide constituyen un hallazgo frecuente en el SM, aunque la valvulopatía tricúspide raramente tiene repercusión clínica. La laxitud mitral es un hallazgo común en el síndrome de Marfan, provocando la presencia de un prolapso mitral entre el 50 y el 80% de los casos, frente a una prevalencia del 2,4% en la población general. En el 12-13% de los casos condicionan una insuficiencia moderada o severa<sup>99</sup>. Habitualmente la afectación de la válvula mitral es global, presentando velos de aspecto mixoide con elongación del aparato subvalvular y de los velos, y prolapsando habitualmente ambos velos e incluso las propias comisuras. Estas alteraciones del tejido conectivo mitral son macroscópicamente de aspecto mixoide, si bien la histología es diferente de la afectación valvular mixoide clásica. En el SM los velos, aunque con mayor engrosamiento, son más largos y delgados que las mixoides y con menor celularidad<sup>98</sup>. Los pacientes con SM presentan, a diferencia de la válvula mitral mixomatosa, mayor afectación de ambos velos o del velo anterior, lo que junto con la laxitud del aparato subvalvular hace que el prolapso mitral sea más frecuente en el SM. También es característica la tendencia a la calcificación precoz del anillo, lo que constituye un criterio del score sistémico. En las formas más graves del SM, cuando se inician en la infancia, la afectación mitral puede causar insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar con resultados quirúrgicos muy desfavorables en menores de 2 años, siendo una causa de mortalidad importante en la población pediátrica con SM<sup>96</sup>.

### 1.3.2 Pruebas de Imagen Diagnósticas

#### Radiografía simple

Las radiografía de tórax pueden detectar anomalías del contorno o el tamaño aórtico. No obstante, tienen poca precisión diagnóstica para descartar patología aórtica. En general, una silueta aórtica normal no basta para descartar un aneurisma de la aorta ascendente<sup>100</sup>.

#### Ecocardiografía transtorácica (ETT)

Técnica de imagen de elección para el diagnóstico y seguimiento de la raíz aórtica y la aorta ascendente<sup>5,101</sup>. Además aporta una excelente valoración de la función valvular y biventricular.

Las medidas de la raíz aórtica se realizan sobre: (1) el anillo valvular aórtico, (2) los senos de Valsalva (3) la unión sinotubular (transición entre los senos de Valsalva y (4) la porción tubular de la aorta ascendente).

La medida del anillo se calcula mediante la distancia máxima en sístole entre los puntos de inserción de los velos aórticos (técnica “inner edge–inner edge”) en el eje largo paraesternal o apical<sup>46</sup>.

La medida de los senos de Valsalva, unión sinotubular y aorta ascendente se deben realizar en diástole, perpendiculares al eje largo de la aorta, de pared a pared interna aórtica, incluyendo la pared anterior y no la posterior (técnica “leading edge”) o, según autores, según la técnica “inner edge–inner edge”, en los planos del eje largo paraesternal y apical de cinco cámaras<sup>102</sup> (Fig 23).

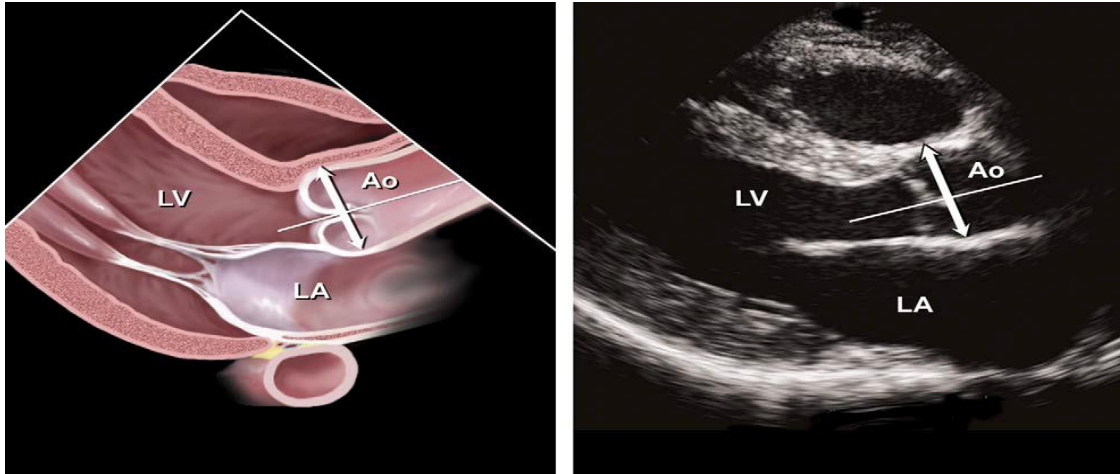


Fig23. Medidas de los diámetros de la raíz aórtica a nivel de los senos de Valsalva en el eje largo paraesternal . Los diámetros máximos se realizan mediante el método “leading edge”.

El diámetro máximo de la raíz aórtica debe ser obtenido, al menos, en tres proyecciones distintas y corregido por edad, sexo y superficie corporal según la fórmula de Dubois<sup>103</sup> e interpretadas como una Z-score<sup>102</sup> (número de desviaciones estándar que se aleja de media para su edad y superficie corporal determinada).

En el SM, se define dilatación de la raíz cuando el z score es  $\geq 3$  en menores de 20 años o  $\geq 2$  en adultos. Se debe utilizar una calculadora de z score (<http://www.marfan.org>, The Marfan Foundation):

- En individuos  $\leq 20$  años, el diámetro máximo de la raíz aórtica se calcula en sístole, de pared interna a pared interna ( técnica “inner edge–inner edge”)<sup>104</sup>.
- En individuos  $> 20$  años, el diámetro máximo de la raíz aórtica se calcula en diástole, englobando la pared anterior aórtica ( técnica “leading edge” )<sup>105</sup> , o según autores, de pared interna a pared interna ( técnica “inner edge–inner edge”)<sup>104</sup>.



Debido a que los diámetros de la raíz aórtica están estrechamente relacionados a la superficie corporal, sexo y edad, existen numerosos normogramas ecocardiográficos publicados para poder comparar los resultados obtenidos en el estudio específico de un paciente (Tabla 11,12. Fig 24).

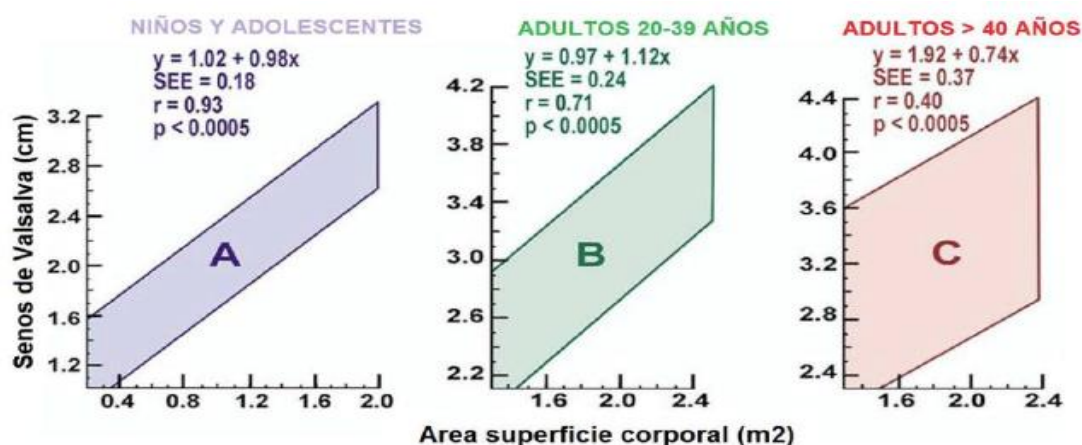
Tabla 11. Normograma ecocardiográfico de los diámetros de la raíz aórtica en adultos<sup>46</sup>.

<b>Diameter</b>		
Aortic annulus		
Male	2.6 ± 0.3 cm	TTE <sup>[33]</sup>
Female	2.3 ± 0.2 cm	TTE <sup>[33]</sup>
Sinus of Valsalva		
Male	3.4 ± 0.3 cm	TTE <sup>[33]</sup>
Female	3.0 ± 0.3 cm	TTE <sup>[33]</sup>
Aortic root	<3.7 cm	TTE <sup>[33]</sup>
Proximal ascending aorta		
Male	2.9 ± 0.3 cm	TTE <sup>[33]</sup>
Female	2.6 ± 0.3 cm	TTE <sup>[33]</sup>
Ascending aorta	1.4–2.1 cm · m <sup>-2</sup>	TEE <sup>[45]</sup>
	<3.8 cm (2.5–3.8)	CT <sup>[2]</sup>
	<3.7 cm	TTE <sup>[46]</sup>
Descending aorta	1.0–1.6 cm · m <sup>-2</sup>	TEE <sup>[45]</sup>
	<2.8 cm (1.7–2.8)	CT <sup>[2]</sup>
<b>Wall thickness</b>		
Aortic wall	<4 mm	CT <sup>[47]</sup>
	<3 mm	Angio <sup>[48]</sup>
	<4 mm	TEE <sup>[49]</sup>

Tabla 12. Normograma ecocardiográfico de los diámetros de la raíz aórtica en población pediátrica (≤ 15 años)<sup>104</sup>.

Variable	Total Population	Male Children	Female Children	p Value (t Test)
Aortic annulus (mm)	18.5 (±3.2)	19.4 (±3.2)	17.4 (±2.9)	<0.0001
Sinuses of Valsalva (mm)	25.9 (±4.6)	27.3 (±4.7)	24.2 (±3.8)	<0.0001
Sinotubular junction (mm)	21.5 (±3.7)	22.4 (±3.8)	20.4 (±3.2)	<0.0001
Ascending aorta (mm)	21.6 (±3.8)	22.4 (±3.8)	20.6 (±3.5)	<0.0001

Figura 24. Intervalos de confianza del 95% para el diámetro aórtico a nivel de los Senos de Valsalva en función del área de la superficie corporal en: (A) adolescentes, (B) adultos entre 20-39 años y (C) adultos ≥ 40 años<sup>46</sup>.



Para la evaluación del arco aórtico y aorta torácica descendente se utiliza el plano supraesternal, obteniendo imágenes del arco aórtico y de los tres grandes vasos supraaórticos con longitudes variables de la aorta ascendente y descendente; no obstante, no es posible ver toda la aorta torácica mediante ETT. La aorta descendente se puede visualizar en eje corto localizada detrás de la aurícula izquierda, tanto en el plano del eje largo paraesternal como en el plano de cuatro cámaras.

Además, la ETT es la técnica de elección para la valoración y, si esta presente, la cuantificación de la gravedad de la insuficiencia aórtica (IAo), utilizando el Doppler color (fundamentalmente la anchura del jet de flujo regurgitante del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la vena contracta) y Doppler de onda continua (reversibilidad del flujo diastólico en la aorta descendente)<sup>106</sup>. De este modo, se clasifica como IAo ligera (grado 1, anchura del jet regurgitante <25% y vena contracta <0.3 cm), IAo moderada (grado 2-3, anchura del jet regurgitante del 25%–64% y vena contracta de 0.3–0.6 cm) e IAo severa (grado 4, anchura del jet regurgitante  $\geq$  65% y vena contracta > 0,6 cm con reversión del flujo holodiastólico en la aorta descendente)<sup>11</sup>.

También es importante evaluar los mecanismos de la insuficiencia, describir la anatomía valvular y determinar la factibilidad de la reparación valvular.

En las técnicas de reparación/preservación valvular aórtica, el prolapso valvular aórtico (protrusion de uno o más velos hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo por debajo del plano anular durante la diástole) es la causa más frecuente de recidiva de la insuficiencia aórtica durante el seguimiento<sup>107-109</sup>. Además, se han descrito como predictores ecocardiográficos de recurrencia de insuficiencia aórtica una reducida altura de la coaptación de los velos con respecto al plano anular (altura efectiva <sup>109,110</sup>, los velos deben coaptar > 4mm, idealmente >8 mm sobre el anillo aórtico) y la anulectasia aórtica preoperatoria (anillo aórtico > 27mm)<sup>111</sup> (Fig 25).

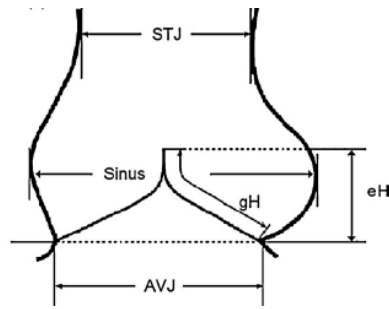


Fig 25. Esquema de la raíz aórtica. STJ: Unión sinotubular. Sinus: Diámetro máximo de los senos de Valsalva. gH: Altura geométrica. eH: Altura efectiva. AVJ: Unión aortovenricular.

El prolapso de la válvula mitral es también un hallazgo frecuente en el SM y está incluido como una variable en el score sistémico<sup>45</sup>. Se define ecocardiográficamente como una protusión de uno o ambos velos mitrales sobre el plano anular hacia la aurícula izquierda durante la sístole con o sin presencia de insuficiencia mitral. Es objetivado mejor en el eje largo paraesternal o apical en la visión de dos o tres cámaras<sup>106</sup>.

La principal desventaja del ETT es su limitación para valorar con precisión segmentos aórticos distales a la aorta ascendente, la variabilidad interobservador y la necesidad de una adecuada ventana ecocardiográfica del paciente.

### Ecocardiografía transesofágica (ETT)

La estrecha vecindad del esófago con la cara posterior del corazón y la aorta torácica facilita la obtención de imágenes de alta resolución. Las imágenes multiplanares también permiten valorar la aorta desde la raíz hasta la aorta torácica descendente<sup>112</sup>.

Los planos de ETE para visualizar la aorta ascendente, raíz aórtica y válvula aórtica son el eje largo (110-150°) y eje corto (30-60°)<sup>112</sup> (Fig 26). La aorta descendente se visualiza fácilmente en los planos del eje corto (0°) y largo (90°) desde el tronco celiaco hasta la arteria subclavia izquierda. La movilización craneal de la sonda permite la visualización del arco aórtico.

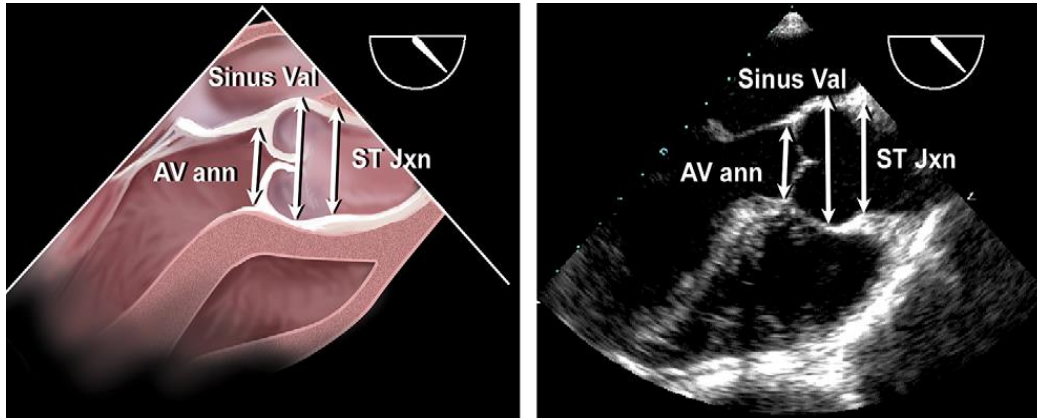


Figura 26. Medidas de los diámetros de la raíz aórtica a nivel del anillo valvular (AV ann), senos de Valsava (Sinus Val) y la unión sinotubular (ST Jxn) en el eje largo medio-esofágico a 110-150°.

Aunque no es un procedimiento frecuentemente utilizado en el control periódico de los pacientes con SM, en aquellos que precisan intervención quirúrgica con posibilidad de preservación valvular aórtica, la realización perioperatoria de ETE permite definir con mayor precisión la anatomía de los velos y de la raíz aórtica. Además, evalúa los resultados funcionales e identifica los factores de riesgo de recurrencia temprana de insuficiencia postoperatoria (altura de coaptación < 4mm, coaptación subanular, prolapso de velos...etc).

La desventaja de la ETE es que es un procedimiento semiinvasivo, requiere sedación, un control preciso de la presión arterial y está contraindicado ante la presencia de enfermedades esofágicas.

#### Angio-Tomografía computarizada

Las ventajas de esta técnica sobre el resto de pruebas de imagen son el menor tiempo necesario para la adquisición y procesamiento de imágenes, la capacidad de obtener un conjunto de datos completo de toda la aorta en 3D y su gran disponibilidad. Los protocolos de adquisición de imágenes sincronizadas con el ECG son cruciales para reducir los artefactos de movimiento tanto

de la raíz aórtica como del resto de la aorta torácica<sup>113,114</sup>.

Mediante análisis directo o por programas de procesamiento de imágenes 3D y multiplanares se pueden obtener mediciones precisas del anillo aórtico, los senos de Valsalva, la unión sinotubular, así como de la morfología de la válvula aórtica. Además, es posible ampliar el campo del estudio angiográfico a las todas las ramas aórticas toracoabdominales y a las arterias ilíacas y femorales que puede resultar extremadamente útil para definir la estrategia quirúrgica (Fig 27).

Las actuales TC de alta calidad (64 detectores), permiten la realización de una angiografía coronaria para confirmar o descartar enfermedad coronaria significativa previo a la intervención quirúrgica. Permiten detectar la localización del segmento enfermo, el diámetro máximo de la dilatación, la presencia de ateroma, hematoma intramural, úlceras penetrantes, calcificaciones y, extensión patológica a las ramas arteriales periféricas.

Es la técnica de imagen de elección para la mayoría de los pacientes con sospecha de síndrome aórtico agudo<sup>115</sup>. En varios estudios, la precisión diagnóstica de la TC para el diagnóstico de disección aórtica aguda o lesiones traumáticas aórticas se ha considerado excelente (sensibilidad del 100% y especificidad del 98%)<sup>113</sup>. Otros hallazgos, como úlceras penetrantes, trombos y pseudoaneurismas también pueden ser evidenciados de forma precisa por TC<sup>116</sup>.

El inconveniente que presenta la angio-TC es la necesidad de administración de contrastes yodados, lo que puede causar reacciones alérgicas o insuficiencia renal. Además, el uso de radiación ionizante limita su uso en personas jóvenes, sobre todo mujeres en edad fértil, para los seguimientos seriados.

En el SM, el AngioTC está indicada si el ETT no aporta una imagen adecuada de la raíz aórtica. Es importante tener en consideración que las medidas ecocardiográficas, al realizarse entre los

bordes internos de la pared aórtica, pueden ser hasta 4mm inferiores a las obtenidas con TC o RM, en las que se incorpora el grosor completo de la pared. Debido a su disponibilidad, es la técnica de elección para el despistaje de síndromes aórticos agudos y junto con la RM, se recomienda para la valoración inicial de todos los segmentos aórticos y durante el seguimiento periódico de aneurismas o disecciones crónicas distales a la aorta ascendente.

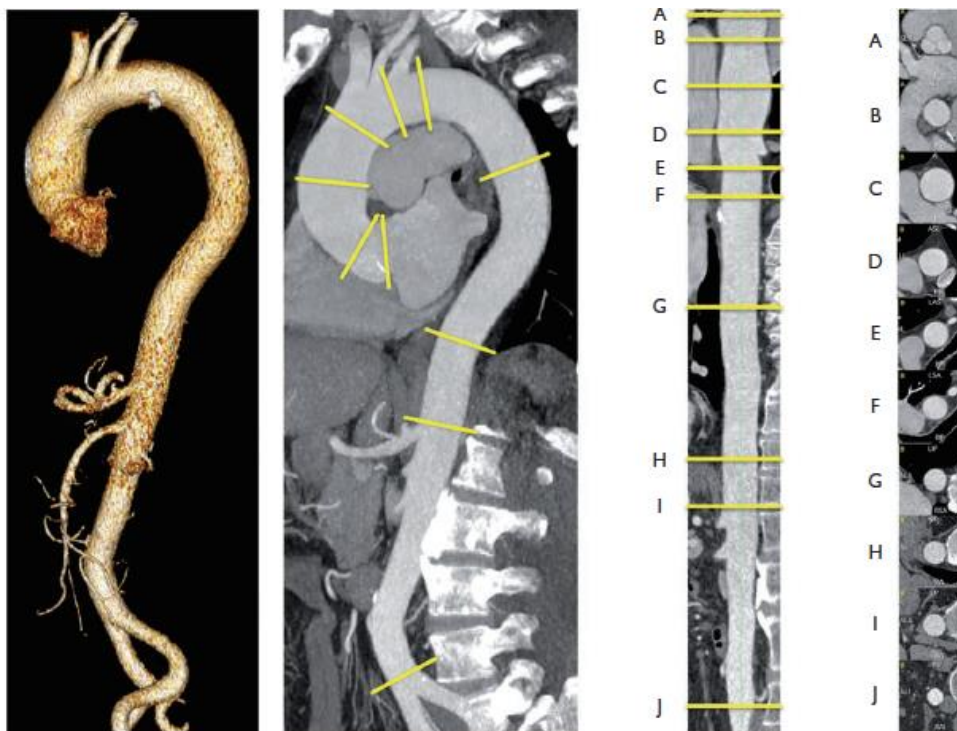


Fig 27. Aorta torácica y abdominal en reconstrucción tridimensional (imagen arterial izquierda), reconstrucción multiplanar parasagital (MPR) junto a la línea central (parte media izquierda), MPR rectificada a lo largo de la línea central con puntos de referencia determinados (A-I) (lado derecho), ortogonal con respecto a las secciones transversales orientadas a la línea central en los puntos de referencia (A-J). Los puntos de referencia (A-J) deben utilizarse para informar sobre los diámetros aórticos: (A) senos de Valsalva; (B) unión sinotubular; (C) aorta ascendente media ; (D) arco aórtico proximal (aorta al inicio del tronco braquiocefálico); (E) arco aórtico medio (entre las arterias carótida común izquierda y subclavia); (F) aorta torácica descendente proximal (aproximadamente 2 cm distal a la arteria subclavia izquierda); (G) aorta media descendente (a nivel de las arterias pulmonares como puntos de referencia fácilmente identificables, como se indica); (H) en el diafragma; (I) en el origen del eje celiaco; (J) justo antes de la bifurcación aórtica. (Facilitado por F. Nensa, Instituto de Radiología Diagnóstica e Intervencionista, Essen.)

### Angio-Resonancia magnética.

Debido a su capacidad para definir el contraste intrínseco entre el flujo sanguíneo y la pared del vaso, la RM es una técnica óptima para diagnosticar enfermedades aórticas. Presenta una

excelente precisión para determinar el diámetro máximo aórtico, la morfología aórtica, la posible afectación de ramas aórticas colaterales y arterias periféricas, la relación con estructuras adyacentes y la presencia de trombos murales.

En el plano coronal de la raíz aórtica se pueden realizar medidas exactas del anillo valvular aórtico, senos de Valsalva, unión sinotubular y porción tubular de la aorta ascendente. Así mismo en el plano sagital o sagital-oblicuo se pueden realizar medidas de la aorta ascendente, torácica descendente y abdominal (Fig 28).

La RM permite unas medidas tridimensionales muy precisas de las dimensiones de cualquier segmento aórtico, lo cual es de crucial importancia en el SM donde no es infrecuente la presencia de asimetría de la raíz aórtica<sup>117</sup> (Fig 29).

Además, mediante resonancia magnética cardíaca se puede valorar y cuantificar los diámetros ventriculares, la fracción de eyección biventricular y la función valvular aórtica, especialmente en los pacientes con estudios ecocardiográficos subóptimos.

En situaciones agudas, la RM está relativamente limitada porque es menos accesible, más difícil la monitorización de pacientes inestables durante la obtención de imágenes y conlleva unos tiempos de adquisición más largos que la TC<sup>118,119</sup>. La RM no requiere radiación ionizante ni contraste yodado, por lo que está indicada en los estudios seriados de seguimiento de pacientes jóvenes con enfermedades aórticas conocidas.

La administración intravenosa de contraste de gadolinio permite una visualización de toda la aorta como un angiograma en 3D. Aunque la nefrotoxicidad por gadolinio es menor que los contrastes yodados utilizados para la TC, es preciso monitorizar los niveles de filtrado glomerular por el riesgo de disfunción renal.

Específicamente en el SM, dada la edad de los pacientes, se recomienda la realización de una

AngioRM inicial para evaluar todos los segmentos aórticos y de forma periódica ante la presencia de disección crónica o aneurismas aórticos distales a la aorta proximal. También está indicada ante una inadecuada visualización de la raíz aórtica y de la aorta ascendente por ecocardiografía<sup>5,20</sup>.

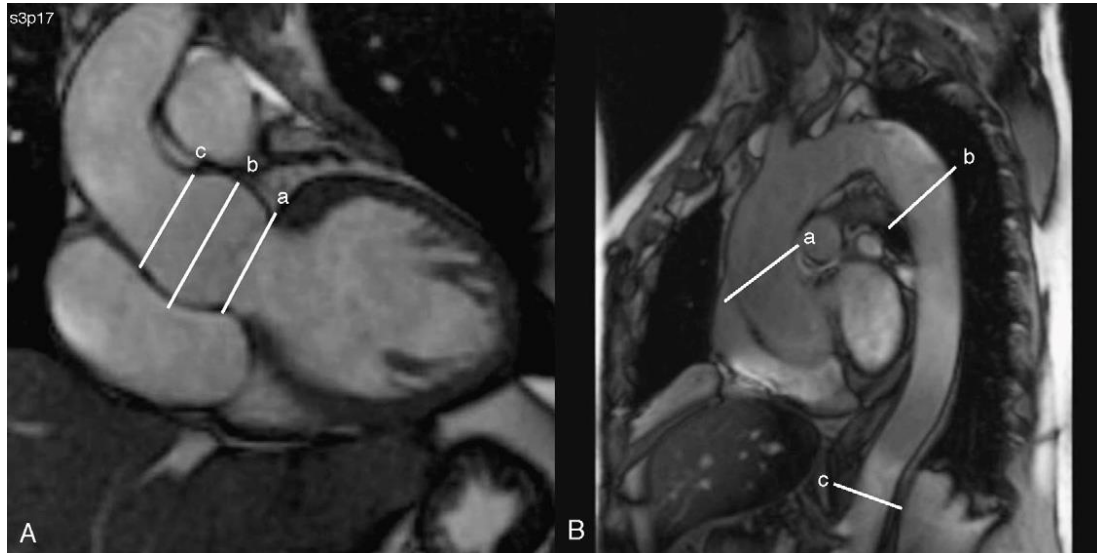


Fig 28.A: plano coronal de la raíz aórtica en el que se observan los diferentes niveles de corte: a) anillo aórtico; b) senos de Valsalva, y c) unión sinotubular. B: plano sagital oblicuo de la aorta en el que se observan los diferentes niveles de corte: a) aorta ascendente, b) aorta descendente, y c) aorta abdominal.

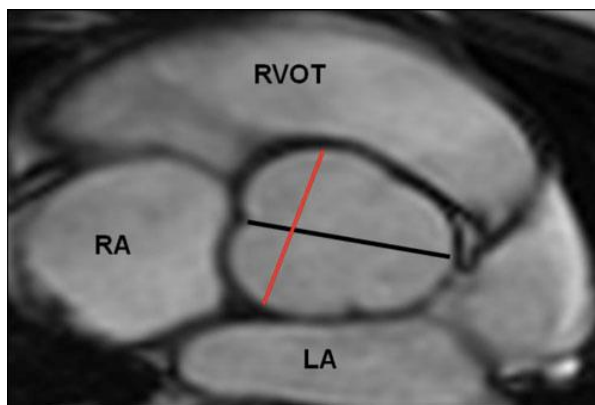


Fig 29. Estudio de la raíz aórtica por AngioRM mostrando el diámetro máximo de comisura a seno (45 mm), desde el seno aórtico izquierdo a la comisura entre el seno coronario derecho-no coronario (línea negra). El diámetro ecocardiográfico (línea roja) infraestima el diámetro máximo en 3 mm debido a la asimetría de la raíz aórtica. RA, aurícula derecha; LA, aurícula izquierda; RVOT, tracto de salida del ventrículo derecho.



### Aortografía

La aortografía visualiza la luz aórtica y las ramas colaterales. Esta técnica ofrece información exacta sobre la forma y el tamaño de la aorta, aunque es ineficaz para el diagnóstico de enfermedades de la propia pared aórtica y aneurismas aórticos ocupados con trombos. Además, las técnicas angiográficas permiten valorar y tratar la afectación de las arterias coronarias y las ramas aórticas. Por último, es posible evaluar tanto el grado de disfunción valvular aórtico y cuantificar la función ventricular izquierda.

Las principales desventajas son las inherentes de una técnica invasiva, la disponibilidad y el uso de medios de contraste, por ello, la angiografía ha sido desplazada por las técnicas de imagen no invasivas entre las pruebas diagnósticas de primera línea en el diagnóstico de patología de la aorta en general y, en el SM en particular.

No obstante, la aortografía puede resultar útil cuando los hallazgos de técnicas no invasivas son ambiguos o incompletos.

En la tabla 13 se comparan las técnicas de imagen usadas en el diagnóstico de las enfermedades de la aorta.

Tabla 13. Comparación de técnicas de imagen de la aorta<sup>5</sup>. + significa un valor positivo y – uno negativo. El número de signos indica el valor potencial estimado.

Ventajas/desventajas	ETT	ETE	TC	CRM	Aortografía
Facilidad de uso	+++	++	+++	++	+
Fiabilidad diagnóstica	+	+++	+++	+++	++
Uso a pie de cama/intervencionista <sup>a</sup>	++	++	-	-	++
Estudios seriados	++	+	++(+) <sup>b</sup>	+++	-
Visualización de la pared aórtica <sup>c</sup>	+	+++	+++	+++	-
Coste	-	-	--	---	---
Radiación	0	0	---	-	--
Nefrotoxicidad	0	0	---	--	---

## 1.4 PREVENCIÓN

### 1.4.1 Prevención primaria

#### **Consejo genético**

El SM es una patología transmitida con herencia autosómica dominante, y las parejas con un cónyuge afectado tienen una probabilidad de transmisión del 50%. Las parejas con deseo gestacional deben someterse a consejo genético, planteándose todas las opciones disponibles (adopción, reproducción asistida con diagnóstico genético preimplantacional, y diagnóstico prenatal, con biopsia coriónica a las 10-12 semanas de gestación o amniocentesis en la semana 16, para detectar afectación fetal, siempre que se haya diagnosticado la mutación que produce la afectación familiar<sup>121</sup>). Dada la escasa relación entre genotipo-fenotipo y la gran variabilidad intra e interfamiliar, la decisión debe ser asumida de forma personal por los progenitores<sup>47</sup>.

### 1.4.2 Prevención secundaria

#### **Evaluación de los familiares de primer grado.**

Se recomienda hacer un despistaje a todos los familiares de 1º grado de personas con SM.

Este despistaje debería incluir pruebas de imagen diagnósticas para la valoración de la aorta, si el estudio genético no ha sido realizado o el gen no ha sido identificado<sup>122</sup>.

### **Prevención de las complicaciones no cardiovasculares**

Debido al diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones cardiovasculares, la esperanza de vida en el SM ha aumentado sustancialmente. Esto ha conllevado a que el resto de patologías no cardiovasculares asociadas a este síndrome, fundamentalmente las oftalmológicas y, específicamente las ortopédicas, se hayan incrementando progresivamente, limitando la calidad de vida.

Se requiere una evaluación ortopédica y oftalmológica anual por el especialista para prevenir y diagnosticar la aparición de lesiones y tratarlas oportunamente cuando lo precisen.

- Específicamente se debe realizar una valoración oftalmológica anual desde la edad pediátrica con corrección de la refracción precoz para evitar la ambliopía y, en caso de opacificación progresiva del cristalino con disminución de la agudeza visual, indicar la afaquia<sup>51,123</sup>.
- Todo niño o adolescente, en fase de desarrollo, con SM precisa un control médico anual para escoliosis, cifosis y espondilolistesis mediante anamnesis y exploración física por su pediatra<sup>124</sup>. Ante la evidencia cualquier anomalía durante el seguimiento se recomienda:
  - Radiografía lateral y posteroanterior en bipedestación.
  - Radiografía lateral de la columna lumbosacra.
  - Remitir a Rehabilitador y Traumatólogo.
- Además, todo paciente con SM requiere un despistaje para descartar asimetría de la

longitud de los miembros inferiores a la edad entre 9-12 años:

- Exploración de la pelvis en bipedestación.
- Remitir a especialista si se evidencia diferencias significativas (>1-2 cm).
  
- El dolor de espalda es más frecuente en el SM que en la población general y deben mantener un adecuado seguimiento y control analgésico.

### **Prevención de las complicaciones cardiovasculares**

La evaluación cardiológica debe ser tanto clínica como con pruebas de imagen y su frecuencia dependerá tanto de la existencia de lesiones como de su severidad <sup>45,51,125</sup>.

#### **A) Seguimiento por imagen:**

- ✓ El ecocardiograma transtorácico debe realizarse, al menos, una vez al año (clase I. Nivel de evidencia C).

El ETT representa la principal técnica en la evaluación inicial, permitiendo explorar la función valvular y biventricular, así como para determinar los diámetros de la raíz aórtica, la aorta ascendente proximal y el cayado. Los datos obtenidos serán comparados en nomogramas con los valores esperados según la edad, el sexo y la superficie corporal (SC)<sup>126</sup> (clase IIa. Nivel de evidencia C). La severidad de la afectación aórtica se relaciona con el grado y la extensión de la dilatación. <sup>95,127,128</sup>.

- Deberá realizar un control cada seis meses si:
  - Después de la visita inicial, para determinar la velocidad de crecimiento. Si el diámetro permanece estable, el ETT puede realizarse anualmente.

- Evidencia de un cambio en los diámetros aórticos desde la última evaluación.
  - Tamaño absoluto de la aorta > 4,5 cm.
  - Insuficiencia aórtica severa.
- En adultos con diámetros repetidamente normales se puede retrasar cada 2-3 años.
- ✓ Se recomienda la realización de Angio-RM (preferible para reducir la exposición a radiación ionizante) o Angio-TC de todos los segmentos de la aorta<sup>95,125,127</sup>:
- En la evaluación inicial, para evaluar la aorta completa. Si la aorta es normal pueden realizarse cada 5 años.
  - Se deberá solicitar de forma anual:
    - Cuando existen dilataciones de la aorta torácica descendente, el arco o la aorta abdominal.
    - Ante la presencia de disección aórtica crónica tipo B.
    - Si la raíz aórtica y aorta ascendente no se visualizan adecuadamente mediante el ecocardiograma transtorácico.
  - Después de cirugía de la raíz aórtica (tabla 14)<sup>5,125</sup>:
    - Se recomienda la realización de Angio-RM o Angio-TC anual de la aorta torácica.
    - Se recomienda Angio-RM o Angio-TC con intervalos de tiempo más reducidos, si se objetiva dilatación progresiva de cualquier segmento aórtico o si los diámetros aórticos son > 4,5 cm (salvo evidencia de estabilidad aórtica con esos diámetros durante el seguimiento).

- Después de cirugía por disección aórtica aguda<sup>5,125</sup>:
- Se recomienda la realización de estudios de imagen periódicos para evaluar el crecimiento aneurismático progresivo de los segmentos aórticos y descartar la presencia de complicaciones como malperfusión visceral.
- El protocolo de seguimiento incluye AngioRM de aorta a 1-3 meses, 6 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses. Posteriormente, como mínimo, de forma anual en función del diámetro aórtico y la velocidad de crecimiento.

Independientemente de la técnica de imagen utilizada, es fundamental, realizar las medidas de los diámetros aórticos perpendiculares al eje largo, comparándolos con los diámetros aórticos ajustados por superficie corporal de los estudios previamente realizados al paciente<sup>128</sup>.

Tabla 14. Seguimiento tras cirugía aórtica en el SM

Postcirugía electiva o no	TC o RM <sup>b</sup> : aorta completa
Antes del alta	
A los 6 meses	TC o RM: valorar diámetros.
	• Estables: anual
	• Progresión: cada 6 meses
Anualmente	De por vida, salvo inestabilización.
Aparición de complicaciones	
Disección de aorta o hematoma intramural tipo A o tipo B	TC o RM a los 1,3, 6 y 12 meses
	Si posteriormente estable: anual

<sup>a</sup>Recomendaciones clase IIa, nivel de evidencia C.

<sup>b</sup>La aorta debe ser valorada en su totalidad, no solamente la porción ascendente, ya que una gran proporción (casi un tercio) de los eventos aórticos que comprometen la aorta distal ocurren durante el seguimiento de estos pacientes.

**B) Profilaxis de endocarditis infecciosa<sup>129</sup>:**

Se deberá efectuar profilaxis de endocarditis infecciosa, según las guías actuales, ante la presencia de disfunción valvular de cualquier grado y tras cirugía sobre la raíz aórtica o mitral<sup>130</sup>. En el prolapso de la válvula mitral, en ausencia de endocarditis previa, el beneficio de la profilaxis de endocarditis es desconocido y no está recomendada por los actuales guías de profilaxis de la endocarditis, aunque si está aconsejada por la National Marfan Foundation<sup>131</sup>.

**C) Tratamiento farmacológico:**

El objetivo de la terapia médica en el SM es reducir la velocidad o detener el desarrollo de las manifestaciones cardiovasculares.

**Betabloqueantes:**

El gold standard actual del tratamiento médico son los betabloqueantes orales. Los betabloqueantes producen un bloqueo de los receptores beta del sistema adrenérgico, inhibiendo tanto la actividad simpática a este nivel como la respuesta a los agonistas beta-adrenérgicos<sup>132</sup>. Esta inhibición es competitiva, pudiendo revertirse al aumentar la actividad simpática o con agonistas beta-adrenérgicos. Sus efectos son más pronunciados cuando el tono simpático es elevado. Hay 2 subtipos de receptores beta: beta-1 (a nivel del corazón y tejido adiposo) y beta-2 (en el músculo liso, preferentemente bronquial y vascular). El tipo de betabloqueantes utilizados en el SM son beta-1 selectivos. El bloqueo de los receptores beta-1 en el miocardio reduce la frecuencia cardíaca, la contractilidad del miocardio y el gasto cardíaco. El tiempo de conducción nodal auriculo-ventricular (AV), se prolonga aumentando la refractariedad nodal AV y también

disminuye la automaticidad del nodo sinusal. Suprime la secreción de renina inducida por vía adrenérgica y la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo inducida por catecolaminas.

La administración de betabloqueantes se fundamenta en las propiedades de estos fármacos en la disminución del inotropismo, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, mejorando las propiedades elásticas arteriales y reduciendo el estrés hemodinámico en la aorta proximal.

Inicialmente, el tratamiento con betabloqueantes demostró eficacia para reducir la tasa de dilatación de la raíz aórtica, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos <sup>133-136</sup>.

Por esta razón, los betabloqueantes, especialmente si se emplean desde etapas precoces de la enfermedad, pueden enlentecer el ritmo de dilatación de la aorta y retrasar el momento de aparición de las complicaciones aórticas (insuficiencia aórtica, disección, aneurisma aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva o muerte).

Sin embargo, estudios recientes en niños con SM han puesto en duda la eficacia de la terapia con betabloqueantes<sup>137</sup>. Además, no es excepcional la aparición de intolerancia a los betabloqueantes (aproximadamente 25% a 50% de los pacientes SM), ya sea por presencia de asma, que afecta a alrededor del 20% de los niños SM, bradicardia o debido a efectos secundarios como mareos, pesadillas, y adormecimiento. Por otra parte, la terapia con betabloqueantes no modifica el proceso patológico subyacente que produce debilidad y dilatación progresiva de la pared aórtica <sup>138</sup>. La mayoría de los estudios posteriores confirmaron una reducción en la tasa de dilatación de la aorta, pero sólo uno de ellos pudo demostrar una reducción de la mortalidad <sup>139</sup>. Por otro lado, con este tratamiento, no se observó ningún beneficio en pacientes con marcada dilatación aórtica <sup>135,140</sup>.



**Antagonistas de los receptores de la angiotensina:**

En esta búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, surgió un estudio publicado por Habashi et al<sup>141</sup> en 2006. En este trabajo se documentó, por primera vez, en un modelo murino, la prevención y reversión de los cambios estructurales en la aorta asociados con el SM, a través de la administración de antagonistas del receptor de la angiotensina II tipo 1 (losartán).

Los autores concluyeron que estos resultados se debían a un efecto inhibitor del losartán sobre TGF- $\beta$ 1 en la aorta suprimiendo la activación mediada por este factor de la matriz extracelular<sup>141</sup>.

La angiotensina II estimula la expresión de metaloproteasas y promueve la apoptosis de células musculares lisas de la pared aórtica. Los modelos experimentales han demostrado que la deficiencia de FBN1 aumenta el TGF- $\beta$  activo, causando detención del ciclo de diferenciación celular, aumento de la apoptosis y depósito de matriz extracelular, condicionando rigidez y fragilidad aórtica. El bloqueo del sistema renina-angiotensina, mediante antagonistas de los receptores de la angiotensina-II, aminora los efectos deletéreos del TGF- $\beta$  independientemente de sus efectos sobre el control de la presión arterial.

Este fármaco redujo significativamente la incidencia de dilatación aórtica en un pequeño estudio observacional en niños con SM<sup>142</sup>. El estudio COMPARE reveló una significativa menor dilatación aórtica en los pacientes tratados con la combinación losartán y betabloqueantes versus betabloqueantes aislado<sup>143</sup>. Sin embargo estos resultados no fueron confirmados en el ensayo Marfan Sartan<sup>144</sup>.

Recientes trabajos aleatorizados han demostrado ausencia de diferencias entre el tratamiento con atenolol o losartán. El ensayo NHLBI Pediatric Heart Network<sup>145,146</sup> y Forteza<sup>147</sup> evidenciaron equivalencia entre el tratamiento con atenolol o losartán en la incidencia de crecimiento de la

raíz aórtica después de 3 años de seguimiento en pacientes con SM.

Futuros trabajos podrán delucidar las posibles diferencias entre estos fármacos en determinados subgrupos en función del grado de dilatación de la raíz, edad o tipo de mutación.

### **Otros tratamientos farmacológicos:**

También se han realizado pequeños estudios aislados con otros fármacos antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) antagonistas del calcio) en el SM con resultados inconsistentes.

Yetman et al <sup>148</sup> compararon las propiedades elásticas y la tasa de crecimiento de la raíz aórtica en 57 pacientes, seguidos prospectivamente durante un tiempo medio de  $3,0 \pm 0,2$  años. Los 32 pacientes que recibieron el IECA mostraron una mejoría en la distensibilidad aórtica con menor incremento del diámetro de la raíz aórtica, en comparación con los 25 pacientes que recibieron betabloqueante (atenolol o propranolol). En contraste, Phomakay et al<sup>149</sup> compararon retrospectivamente la velocidad de crecimiento aórtico en 67 pacientes con SM que recibieron betabloqueante, IECA o ninguna. La velocidad de crecimiento aórtico se mantuvo en los rangos de la normalidad en el grupo betabloqueante, pero fue significativamente mayor en los grupos IECA y placebo <sup>150</sup>.

Hay pocos estudios con fármacos antagonistas del calcio para el tratamiento profiláctico de la dilatación aórtica en el síndrome de Marfan.

En individuos con aneurisma abdominal, la doxicilina ha presentado resultados prometedores en la reducción de la velocidad de crecimiento aórtico, aunque estos datos no han sido extrapolados a pacientes con Marfan<sup>151</sup>.

Por tanto, se necesitarán más ensayos clínicos, amplios, aleatorizados y con intervalos de

seguimiento más extensos antes de valorar el uso de estos fármacos para la prevención de la patología aórtica en el SM.

Las recomendaciones generales de tratamiento farmacológico en el SM son (Tabla 15):

1. Se recomienda iniciar tratamiento médico con betabloqueantes (atenolol) o antagonistas de los receptores de la angiotensina (losartán) desde el momento del diagnóstico del SM con el objetivo de reducir la progresión de la dilatación aórtica (Recomendación clase I, nivel de evidencia B).
2. Se deben pautar de forma precoz, desde el momento del diagnóstico, independientemente de la edad, el grado de dilatación aórtica, o si han sido intervenidos de la raíz aórtica o no.
3. Se deben mantener de forma indefinida y la dosis administrada será la máxima tolerada por el paciente y ajustada individualizadamente.
4. Dado que la velocidad de crecimiento de la aorta cambia a lo largo de la vida, presentando un pico prepuberal, se recomienda iniciar el tratamiento en la infancia y mantenerlo de por vida, incluso en pacientes sometidos a cirugía profiláctica de la aorta.
5. Los efectos del tratamiento farmacológico deben evaluarse periódicamente para asegurar un manejo óptimo de la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

6. Se recomienda administrar las dosis más altas de atenolol, corregidas en base a la respuesta hemodinámica, a una dosis máxima de 4 mg/kg/día (no excediendo los 250 mg/día) con el objetivo de una reducción  $\geq 20\%$  de la frecuencia cardiaca media.
7. Losartán debería iniciarse a una dosis inicial de 0.4 mg/kg/día e incrementándose, según el peso, a una dosis máxima de 1.4 mg/kg/día, no sobrepasando los 100 mg al día.
8. Se recomienda mantener frecuencias cardíacas en reposo menores de 70 latidos por minuto en adultos y 80 en niños y tras el ejercicio menor de 100 latidos por minuto en adultos y 110 en niños.
9. Los pacientes con dilatación o disección aórtica establecida, debe mantenerse un control agresivo de la tensión arterial ( $\leq 120/80$  mmHg), si es tolerado, y mantener controles periódicos para vigilar la estabilidad de la aorta.
10. Se debe desarrollar un plan individualizado para decidir que tratamiento médico a administrar de acuerdo a las características de cada paciente, incluyendo tolerancia, edad, tamaño aórtico, antecedentes familiares de disección aórtica, mutación genética, embarazo y otros factores de riesgo.
11. Es importante enfatizar que el tratamiento médico, basado fundamentalmente en la administración indefinida de betabloqueantes y/o losartán consigue retrasar la dilatación aórtica, pero ningún fármaco, hasta el momento, ha demostrado prevenir el desarrollo de disección ni evitar la necesidad de cirugía en humanos.

12. El seguimiento estrecho y la cirugía electiva, cuando esté indicado, continúan siendo claves para la prevención de las complicaciones aórticas de este síndrome.

Tabla 15. Tratamiento farmacológico en el SM

- Iniciar tratamiento médico con betabloqueantes (atenolol) o losartán desde el momento del diagnóstico del SM y de forma indefinida con el objetivo de reducir la progresión de la dilatación aórtica (Recomendación clase I, nivel de evidencia B).
- Se deben pautar de forma precoz, independientemente de la edad, el grado de dilatación aórtica, o si han sido intervenido o no.
- La dosis administrada será la máxima tolerada por el paciente y ajustada individualizadamente.
- Los pacientes con dilatación o disección aórtica establecida, debe mantenerse un control agresivo de la tensión arterial ( $\leq$  TA120/80 mmHg) si es tolerado y asociar un seguimiento estrecho para documentar estabilidad/inestabilidad de la aorta.

### **- Estilo de vida y actividad física**

Para reducir el estrés hemodinámico en el SM, la restricción de la actividad física complementa la terapia farmacológica. El ejercicio isométrico intenso está contraindicado debido a los aumentos súbitos de la presión arterial y al estrés sobre la pared aórtica proximal<sup>199,152,153</sup>. También están contraindicados los deportes de competición, de contacto y los que incluyen cambios marcados en la presión atmosférica, para prevenir el traumatismo arterial y el neumotórax. Dado que los ejercicios dinámicos se asocian con menor estrés aórtico, por la disminución de la resistencias vasculares periféricas y la presión arterial diastólica, en pacientes sin riesgo elevado se considera segura la práctica de actividad aeróbica con control de la frecuencia cardíaca para alcanzar una intensidad moderada.

Existen recomendaciones sobre la actividad física y estilo de vida en función del grado del compromiso cardiovascular con evidencia IA y IIA<sup>154</sup>.

Estas recomendaciones se basan, fundamentalmente, en individualizar el grado de intensidad de actividad física y en la restricción del ejercicio extenuante. Como principio general, pueden participar en ejercicios recreativos (no competitivos) de baja a moderada intensidad (de 4 a 6 equivalentes metabólicos). Como ejemplos de actividades de bajo a moderado riesgo se incluye andar, bicicleta estática y dobles de tenis, así como actividades de riesgo intermedio, footing, fútbol y motociclismo, y entre las actividades de alto riesgo que deben ser evitadas se encuentran el culturismo, la escalada y el surf (Tabla 16).

Tabla 16. Recomendaciones para la actividad física en el SM

Tipo de paciente	Recomendación
<b>Todo paciente con SM</b> Cualquier grado de dilatación de raíz aórtica	Evitar deportes de contacto y con riesgo de impacto corporal
<b>Bajo riesgo: todos los siguientes</b> Sin dilatación de raíz aórtica • Adultos, raíz <40 mm • Niños y adolescentes: raíz Z-score <2 Insuficiencia mitral menor que moderada Sin antecedentes familiares de riesgo: • Disección o muerte súbita	Actividad estática y dinámica de intensidad baja y moderada <sup>a</sup>
<b>Riesgo: alguno de los siguientes</b> Dilatación de raíz aórtica • Adultos, raíz ≥40 mm • Niños y adolescentes: raíz Z-score ≥2 Insuficiencia mitral moderada o severa Cirugía previa de raíz aórtica Disección crónica Antecedentes familiares de: • Disección o muerte súbita	Solo aconsejable actividad dinámica de baja intensidad
El tratamiento betabloqueante se considera estándar para todos los pacientes. <sup>a</sup> FC máxima durante actividad <100 lpm (adultos) y hasta 110 lpm (niños) con betabloqueo. <sup>b</sup> Si hay práctica deportiva habitual, es conveniente el seguimiento del ritmo de crecimiento de la raíz aórtica mediante ETT semestral. La presencia de insuficiencia aórtica importante con dilatación de la raíz hace desaconsejable cualquier tipo de práctica deportiva. Basada en Maron et al. J Am Coll Cardiol. 2005;45:1340-1345.	

### Embarazo en el SM.

Debe realizarse previamente consejo genético e información individualizada sobre el riesgo obstétrico, materno y fetal.

El embarazo y el puerperio son periodos de alto riesgo para la disección y la rotura aórtica en

mujeres con SM, debido al estrés en la pared arterial secundario al estado hiperdinámico e hipervolémico y al efecto estrogénico, y pueden ocurrir independientemente del diámetro de la raíz aórtica, e incluso con diámetros normales<sup>155</sup>. No obstante, el riesgo de rotura aumenta con el diámetro de la aorta, y es del 1% en mujeres con diámetros <40mm y del 10% en mujeres con diámetros >40mm<sup>155,156</sup>. Por ello, se recomienda evitar el embarazo si existe dilatación mayor de 44 mm o realizar una cirugía preventiva antes del embarazo. Con diámetros entre 40 y 44 mm se debe evaluar el riesgo en función de la velocidad de dilatación aórtica y la historia familiar<sup>130</sup>.

El embarazo en el SM, también asocia un incremento de complicaciones obstétricas, entre las cuales se incluyen el parto prematuro en el 15% (por rotura prematura de membranas e incompetencia cervical) y la mortalidad fetal y neonatal combinada del 7%<sup>30</sup>.

Por estas razones, todo embarazo en pacientes con SM deben considerarse de alto riesgo y precisa un seguimiento multidisciplinar con estrecha monitorización cardiovascular durante el embarazo y el puerperio<sup>35</sup>:

- Se recomiendan controles ecocardiográficos, al menos, una vez cada trimestre del embarazo y uno durante los dos primeros meses del puerperio.
- En los casos de ligera dilatación de raíz aórtica, se recomiendan controles ecocardiográficos mensuales o bimensuales.
- Se recomienda continuar el tratamiento betabloqueante con labetalol o metoprolol, ya que el atenolol parece disminuir el crecimiento fetal, durante el embarazo y post-parto para reducir el riesgo de rotura o disección aórtica. El losartán interfiere en el desarrollo renal del feto y están asociados con un incremento del riesgo de aborto, debiendo sustituirse por betabloqueantes.

La vía del parto aún es motivo de controversia, planteándose parto vaginal o cesárea de acuerdo a las lesiones existentes y su grado. Se debe evitar el estrés del parto con anestesia epidural e intentar reducir la segunda fase del trabajo de parto<sup>95</sup>. La anestesia raquídea o epidural debe administrarse considerando la presencia de ectasia dural.

### **Manejo pediátrico del SM**<sup>95</sup>

- En general, se deben mantener unas pautas de seguimiento profesional y guías destinadas a la educación de los padres y pacientes.
- Realizar una vigilancia de los parámetros de crecimiento y desarrollo.
- Se recomienda la prescripción de betabloqueantes o losartán en el momento del diagnóstico. Se necesita realizar una estricta monitorización de la dosis durante el crecimiento.
- Se deben investigar, si se presentan, causas de dificultad del aprendizaje: trastorno visual, retraso del desarrollo motor, baja autoestima y efectos secundarios de los medicamentos.
- Apoyo psicológico para el niño y su familia. Evaluar aspectos positivos del paciente y capacidad de los padres de tratarlo como un niño normal. Buscar grupos y literatura de apoyo. En la adolescencia, apoyar con educación respecto al estilo de vida, limitaciones físicas y ocupacionales, sexualidad, reproducción y riesgos genéticos<sup>157</sup>.
- En pacientes con hallazgos incompletos que no cumplen con todos los criterios para la enfermedad, se sugiere reevaluar en forma anual, debido a que el carácter progresivo de esta patología pueden aparecer posteriormente.



## 1.5 TRATAMIENTO

### 1.5.1 Tratamiento de las complicaciones no cardiovasculares

Las complicaciones no cardiovasculares, fundamentalmente, las musculoesqueléticas, pueden desarrollarse y/o intensificarse con la edad. Pueden llegar a reducir la movilidad y asociar dolor crónico en estos pacientes, condicionando de manera significativa su calidad de vida.

Los principales complicaciones no cardiovasculares que precisan seguimiento y tratamiento precoz son:

#### **1. Oftalmológicas:**

La detección precoz y la corrección de la refracción precoz para evitar la ambliopía. La corrección después de los 12 años de edad es poco probable que restaure la agudeza visual y, en todo caso, requiere la valoración de un oftalmólogo con experiencia<sup>158</sup>.

Con frecuencia los problemas oculares son controlados adecuadamente sólo con gafas. La lensectomía refractiva con laser de forma profiláctica puede prevenir el desprendimiento de retina y puede ser eficaz en la mejoría de la agudeza visual en algunos pacientes<sup>159</sup>. Así mismo, se debería indicar la extracción del cristalino en caso de opacificación con disminución de la agudeza visual, anisometropía, error de refracción sin posibilidad de corrección quirúrgica, luxación completa o inducción de glaucoma o uveítis.

#### **2. Pulmonares**

La recurrencia de neumotórax es común y por eso a veces es necesario realizar una pleurodesis química o quirúrgica o incluso la extirpación quirúrgica de las bullas pulmonares.

### 3. Musculoesqueléticas<sup>124</sup>

#### Escoliosis:

Entre el 12-21% requieren algún tipo de intervención quirúrgica<sup>160</sup>, estando indicada ante el fracaso del tratamiento conservador, dado el alto porcentaje de fracasos y complicaciones que se han publicado en este tipo de intervenciones, comparadas con la población con escoliosis idiopática, como mayor número de hemorragias e infecciones<sup>64</sup>. La eficacia del tratamiento con ortesis y corsés también es menor en el SM.

La estabilización quirúrgica es una opción apropiada para curvas  $\geq 45^\circ$ , fundamentalmente si se asocian a clínica dolorosa y restricciones respiratorias<sup>124</sup>:

- Las barras de crecimiento son una adecuada opción para niños  $< 9$  años con curvas escolióticas  $> 50^\circ - 60^\circ$ .
- Para el resto de niños (entre 9 años y la madurez esquelética), la cirugía puede aplazarse hasta curvas  $\sim 60^\circ$  para permitir un mayor crecimiento.
- Previo a la cirugía, se deben realizar RM o TC para descartar la presencia de ectasia dural y una valoración cardiológica.
- El abordaje posterior es, actualmente, el recomendado en la cirugía de la escoliosis.
- La cirugía debe incluir todas las curvas escolióticas principales, ya que la estabilización selectiva presenta peores resultados que en la escoliosis idiopática.
- Durante el procedimiento y el postoperatorio precoz se debe tener presente el riesgo de hemorragia, fuga de líquido cefalorraquídeo y el fallo en la fijación.

#### Cifosis:

- Los pacientes con cifosis severa deberían remitirse al especialista.
- Las terapias o ejercicios físicos son adecuados para casos ligeros.

- No hay evidencia de la eficacia del uso de corsé, aunque es una opción para curvas  $< 70^\circ$ .
- La fusión espinal quirúrgica es una opción para curvas  $> 70^\circ$  en la columna torácica y con deformidades significativas de la columna toracoabdominal.

#### Dolor de espalda:

- El dolor de espalda es más frecuente en el SM que en la población general.
- Las causas incluyen escoliosis, anomalías discales, ectasia dural y espondilolistesis.
- Se recomienda remitir al Traumatólogo, Rehabilitador y/o especialista de la Unidad del Dolor.
- Evaluar mediante RM la presencia de ectasia dural.

#### Pie en el SM:

- Las principales complicaciones podológicas que pueden presentar son pies planos, hallus valgus, deformidades de los dedos de los pies, debilidad del tobillo..etc, que condicionan importante dolor a este nivel<sup>72</sup>.
- El tratamiento con ortesis no modifica el crecimiento del pie ni consigue aumentar el arco plantar.
- Las ortesis pueden ser útiles para reducir el dolor, utilizando plantillas personalizadas.
- La intervención quirúrgica únicamente está indicada, tras fracaso del tratamiento conservador, en los casos de pies planos dolorosos o en los que generan una desestructuración de la marcha produciendo dolor en rodillas y caderas, cansancio o calambres musculares.

#### Protusión acetabular/Dolor de cadera:

- La protusión acetabular acelera la degeneración de la cadera sólo si es extrema (ángulo del centro-borde acetábulo  $> 50^\circ$  antes de la edad de 11 años).
- Considerar la epifisiodesis trirradial si el grado de protusión se observa antes de los 11 años.

Pectus excavatum:

- El pectus excavatum se aprecia en dos tercios de los pacientes con SM y puede llegar a ser grave provocando afectación cardíaca o respiratoria con déficit ventilatorio restrictivo, siendo necesaria una cirugía terapéutica y no sólo por razones estéticas.
- Se debe considerar significativo si la depresión del tórax excede de 2.5 cm o si el ratio anchura/distancia esternovertebral (índice de Haller) es  $> 3.2$ .
- La cirugía puede ser realizada mediante abordaje abierto o mínimamente invasivo:
  - a) Abordaje abierto (técnica de Ravitch ): Desinserción de los cartílagos costales con osteotomía del esternón, elevándolo sobre una guía metálica .
  - b) Abordaje mínimamente invasivo (técnica de Nuss): Elevación esternal mediante la inserción de unas guías metálicas ancladas a las costillas a cada lado del esternón. Estas guías deben mantenerse durante 2-3 años para promover el remodelado de la pared torácica.
- El tiempo óptimo quirúrgico es durante la adolescencia.
- Estos procedimientos pueden ser realizados, en casos seleccionados, tras la esternotomía media por una cirugía cardíaca.

Pectus carinatum

- Puede causar síntomas por presión o impacto.
- La utilización de fajas o corsés en la adolescencia está aún en estudio.
- En casos severos, el tratamiento quirúrgico debe realizarse próximo a la madurez ósea y consiste en la desinserción costal y osteotomía.

### Ectasia dural

Actualmente el manejo del dolor es el único tratamiento cuando la ectasia dural es sintomática. En ocasiones, se puede realizar cirugía en casos de dolor lumbar incapacitante o ante la presencia de meningocele anterior, espina bífida, desarrollo anómalo y fusión vertebral lumbar.

La técnicas quirúrgicas utilizadas son la extracción por vía endoscópica del meningocele<sup>161</sup> por cirugía abierta vía abdominal, lumbar<sup>162</sup> o perineal o bien mediante derivaciones lumboperitoneales<sup>163</sup>. Todos los trabajos concluyen que cuando es necesaria una intervención quirúrgica, por estrechamiento del canal y afectación neurológica o dolor incapacitante, es necesario plantearse enfoques quirúrgicos diferentes a los habituales, debido a las particularidades anatómicas en el SM<sup>164</sup>. Las complicaciones perioperatorias descritas van desde hemorragias e infecciones (10%), desgarro dural (8%), fallos en la fijación de la instrumentación (21%), pseudoartrosis (10%) e incluso casos de fallecimiento<sup>165</sup>.

Cuando nos encontramos ante la necesidad de un acto quirúrgico en un paciente con SM que normalmente requeriría una inyección epidural para anestesia regional, es importante buscar la presencia de anomalías durales antes de su planificación, para evitar el riesgo de complicaciones. La ectasia dural y otras anomalías lumbosacras deben ser reconocidas como contraindicaciones para la analgesia epidural quirúrgica de columna vertebral<sup>166</sup>, no solo por las complicaciones que pueden aparecer si no también por la ausencia de un adecuado bloqueo anestésico como resultado de la presencia de ectasia dural<sup>167</sup>. Se ha observado que la densidad y el volumen del líquido cefalorraquídeo influyen en la propagación de la anestesia espinal y en la duración de la misma<sup>168</sup>. Los cambios hidrodinámicos del líquido cefalorraquídeo que se originan con la presencia de la ectasia dural pueden ser los causantes de que exista alteraciones en la densidad y

el volumen del mismo, produzcan hipotensión intracraneal y lleven a un fallo en la efectividad de la anestesia espinal<sup>169</sup>.

### 1.5.2 Tratamiento de las complicaciones cardiovasculares

#### **AFECTACIÓN DE LA AORTA**

##### **a) Cirugía electiva de la raíz/aorta ascendente**

Las actuales guías de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo de las cardiopatías congénitas del adulto y las guías de diagnóstico y tratamiento de la aorta, junto con las recomendaciones de la Marfan Foundation<sup>5,122,125</sup>, establecen las indicaciones de tratamiento quirúrgico de la complicaciones cardiovasculares en el SM.

#### **Adultos**

En el SM se recomienda la cirugía profiláctica de la raíz aórtica y de la aorta ascendente (tabla 17):

- Cuando el diámetro aórtico es  $\geq 50$  mm.
- La cirugía también debe ser considerada en pacientes con diámetro  $< 50$  mm y que presenten factores de riesgo adicional:
  - a) Rápido crecimiento del diámetro aórtico ( $> 0,3$  cm/año, en mediciones repetidas utilizando la misma técnica de imagen, medidas al mismo nivel de la aorta, comparándolas y con confirmación con otras técnicas).
  - b) Antecedente familiar de disección o rotura aórtica.
  - c) Presencia de IAo significativa.

Según estos umbrales de diámetros aórticos para la indicación quirúrgica, existe una proporción de pacientes que presentarán complicaciones aórticas sin alcanzar estos diámetros, en cambio, otros pacientes se someterán injustificadamente al riesgo quirúrgico de un procedimiento electivo estando alejados aún de complicaciones.

Para indicar el momento de la cirugía electiva con umbrales de diámetros más reducidos se deben incorporar otras variables, como la velocidad de crecimiento, insuficiencia aórtica severa, embarazo programado, preferencias del paciente y ajustar los diámetros aórticos en función de la superficie corporal<sup>98,170</sup>.

La tendencia actual es corregir según la estatura, para que en sujetos de menor estatura (especialmente mujeres) pero con riesgo de complicación aórtica, se pueda indicar la cirugía aún cuando sus diámetros estén más próximos a 45 que a 50 mm . En la práctica actual, la indicación quirúrgica se empieza a considerar cuando la aorta está dilatada ( $\geq 2$  desviaciones por encima de la media,  $Z\text{-score} \geq 2$ ) o cuando se aproxime a 45mm de diámetro<sup>128</sup>.

Las opciones quirúrgicas incluyen la sustitución de la raíz aórtica por prótesis tubular valvulada mecánica, biológica u homoinjertos o la cirugía de preservación valvular con remodelado o reimplante valvular<sup>10,126,171-173</sup>

- Las prótesis tubulares valvuladas mecánicas tienen una excelente durabilidad, pero presentan el riesgo asociado a la anticoagulación, tromboembolismo y endocarditis.
- La sustitución de la raíz con preservación valvular aórtica es posible en muchos pacientes si la válvula aórtica es funcionalmente normal. El mayor riesgo asociado a este procedimiento es la reoperación debida a la aparición de insuficiencia aórtica significativa posterior.

Tras la cirugía se debe continuar con el tratamiento médico con betabloqueantes o losartán indefinidamente. También se podría considerar la administración combinada de ambos fármacos tras la cirugía de sustitución de raíz aórtica. Un estudio ha evidenciado que tras cirugía de raíz aórtica, los pacientes que tomaban losartán asociado a betabloqueantes, presentaban un menor crecimiento del arco aórtico que los que tomaban únicamente betabloqueantes<sup>143</sup>

Tras cirugía de la raíz y aorta ascendente, se debe mantener un seguimiento de los segmentos aórticos distales para vigilar la formación de aneurismas tardíos.

Todo paciente intervenido precisa profilaxis de endocarditis ante procedimientos médicos invasivos<sup>131</sup>.

Tabla 17. Indicación quirúrgica de la aorta en el SM en adultos.

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda sustitución profiláctica de la raíz aórtica si el diámetro es <math>\geq 5</math> cm. <b>Clase I. Nivel C.</b></li> <li>- Considerar sustitución profiláctica de la raíz aórtica si el diámetro es 4.5–5 cm si existe la posibilidad de preservación valvular aórtica.</li> <li>- Otros factores que hacen considerar la cirugía de raíz aórtica con diámetros <math>&gt; 4.5</math> cm <b>Clase IIa. Nivel C:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Velocidad de crecimiento <math>&gt; 0.3</math> cm/año.</li> <li>- Presencia de insuficiencia aórtica severa o empeoramiento progresivo.</li> <li>- Historia familiar de disección, especialmente si la disección se produjo con diámetros <math>&lt; 5</math> cm.</li> <li>- Necesidad de otro tipo de cirugía cardíaca, como reparación mitral por insuficiencia mitral.</li> <li>- Deseo de gestación.</li> </ul> </li> <li>- La sustitución profiláctica de la raíz aórtica, preferentemente con preservación valvular aórtica, debe presentar un bajo riesgo de mortalidad quirúrgica <math>&lt; 5\%</math> en centros experimentados.</li> </ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## Niños

Las complicaciones aórticas son infrecuentes antes de los 12 años y establecer una relación en base al diámetro es más complicada que en los adultos. La cirugía electiva de la aorta en la



población pediátrica con SM se recomienda cuando el diámetro aórtico excede los 50 mm, ante el rápido crecimiento aórtico ( $>10\text{mm/año}$ ), ante el desarrollo de IAo severa o cuando hay afectación significativa concomitante de la válvula mitral<sup>126</sup> (Tabla 18).

En cuanto al momento idóneo de la intervención es necesario sopesar el riesgo de disección/rotura frente al retraso de la intervención para evitar “mismatch” protésico, ya que los niños continúan creciendo (específicamente cuando la técnica quirúrgica signifique la implantación de un tubo valvulado).

La utilización de normogramas por sexo, edad y SC parece la opción más aceptable, aunque todavía están por definir cuál es la dilatación de riesgo en la que los beneficios de la cirugía profiláctica superan inequívocamente los riesgos<sup>128</sup>.

El prolapso mitral asociando insuficiencia significativa es una manifestación e indicación quirúrgica frecuente en la población pediátrica en el SM.

Tabla 18. Indicación quirúrgica de la población pediátrica en el SM.

<p>Indicaciones de sustitución de raíz aórtica en la población pediátrica incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Diámetro aórtico máximo <math>&gt; 5</math> cm.</li><li>- Rápida velocidad de crecimiento de la aorta (<math>&gt;1</math> cm por año).</li><li>- Insuficiencia aórtica significativa.</li><li>- Necesidad de cirugía mitral u otra cirugía cardiaca en un paciente con crecimiento aórtico significativo.</li></ul> <p>- Utilizar las indicaciones quirúrgicas del adulto para la valoración de necesidad quirúrgica en adolescentes.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Cirugía electiva de el arco aórtico**

Se recomienda la sustitución profiláctica de el arco aórtico cuando el diámetro es  $> 50-55$  mm (recomendación clase IIa, nivel de evidencia: C)<sup>126,174</sup>.

Así mismo se puede considerar su sustitución en pacientes con aneurisma del arco aórtico que ya tienen una indicación para cirugía de un aneurisma adyacente localizado en la aorta ascendente o descendente. (recomendación clase IIa, nivel de evidencia: C)<sup>126,174</sup>.

**Cirugía electiva de la aorta torácica descendente/abdominal**

Pese a los importantes avances y el incremento de la seguridad en la cirugía electiva de la aorta descendente, continúa existiendo riesgo de paraplejía (que debería ser inferior al 5%) dependiente de la experiencia del centro, la extensión del segmento aórtico a sustituir y de las técnicas de protección medular<sup>95</sup>. Debido a que el riesgo quirúrgico aumenta en las situaciones emergentes (disección o rotura), y dada la contraindicación para el uso de endoprótesis en estos pacientes, se recomienda la sustitución profiláctica de la aorta descendente cuando el diámetro es  $> 50-60$  mm o el doble del diámetro de la aorta contigua normal.

(recomendación clase IIa, nivel de evidencia: C)<sup>126</sup>.

La cirugía también esta indicada ante un crecimiento rápido de los diámetros aórticos y cuando exceden de 0.5 cm/año.

El incremento del riesgo de complicaciones relacionado a la cirugía de la aorta torácica descendente electiva y el menor riesgo de mortalidad de la disección de la aorta descendente, comparada a la aorta ascendente, explica la tolerancia de intervenir los aneurismas de la aorta torácica descendente con mayores diámetros.

## b) Tratamiento de las complicaciones aórticas agudas<sup>5</sup>

### Disección de aorta ascendente (tipo A)

Como en el resto de la población general, la disección aórtic aguda tipo A en el SM es una emergencia quirúrgica en la que deben sustituirse, al menos, la raíz y aorta ascendente, evaluando la afectación del arco aórtico mediante parada circulatoria .

### Disección de aorta descendente (tipo B)

La disección tipo B representa aproximadamente un 10% de las disecciones agudas en el SM. Como en otros pacientes, inicialmente se recomienda actitud conservadora, excepto ante la presencia de complicaciones, como dilatación aneurismática, malperfusión visceral o falta de respuesta al tratamiento médico, en cuyo caso debe considerarse la cirugía.

En la disección crónica tipo B, se recomienda la cirugía abierta cuando, en ausencia de comorbilidad importante, se superen los 55 mm (Tabla 19).

Tabla 19. Tratamiento quirúrgico de complicaciones aórticas en el SM.

Disección de aorta ascendente Tipo A	Emergencia quirúrgica <sup>a</sup>
Disección de aorta descendente Tipo B aguda	<b>Manejo inicial: tratamiento médico<sup>a</sup></b> <b>Tratamiento quirúrgico indicado si<sup>b</sup>:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Isquemia de miembros o visceral</li> <li>• Progresión de la disección</li> <li>• Aumento acelerado del diámetro aórtico</li> <li>• Incapacidad de controlar la PA o síntomas (dolor...)</li> </ul>
Disección de la aorta descendente Tipo B crónica Terapia endovascular	En ausencia de comorbilidad elevada, cirugía abierta si el diámetro >55 mm <sup>a</sup> Los stents de la aorta descendente no están indicados en pacientes con SM, salvo riesgos que prohíban la cirugía abierta convencional
<sup>a</sup> Recomendación clase I, nivel de evidencia B. <sup>b</sup> Manejo posterior: betabloqueo, medicación adicional si es necesaria para el control de la PA, y seguimiento con RM o TC según los síntomas, el diámetro y el ritmo de crecimiento aórtico.	

**c) Terapia endovascular de la aorta en el SM.**

Actualmente no se dispone de suficiente información en cuanto a seguridad y eficacia para recomendar el tratamiento endovascular a estos pacientes.

Se desconoce la evolución de la pared aórtica patológica en el SM sometida a la constante fuerza radial de las endoprótesis. En los casos publicados de disección aórtica crónica tratados con endoprótesis, se ha evidenciado que pese al correcto implante del stent, con trombosis total de la falsa luz, la aorta continúa dilatándose<sup>175,176</sup>

Por este motivo no se recomienda utilizar endoprótesis en el SM, salvo riesgo prohibitivo para la cirugía convencional o en situaciones emergentes con imposibilidad de cirugía inmediata.

**AFECTACION VALVULAR AORTICA Y MITRAL****A) Insuficiencia aórtica**<sup>11</sup>

En la insuficiencia aórtica aguda, sintomática y severa (habitualmente en el contexto de una disección aórtica aguda tipo A), está indicado el tratamiento quirúrgico urgente/emergente.

En los casos de IAO crónica severa, las indicaciones quirúrgicas recomendadas aparecen reflejadas en la Tabla 20:

- Paciente sintomáticos.
- Pacientes sintomáticos y disfunción o dilatación del ventrículo izquierdo (VI); y aunque en estos pacientes la evolución postoperatoria es peor que en los pacientes

operados en estadios más precoces, se puede obtener una mejoría de los síntomas y una supervivencia a largo plazo aceptable.

- Pacientes asintomáticos con disfunción ventricular (fracción de eyección (FE) < 50%), debe considerarse si el diámetro telediastólico del VI (DTDVI) es > 70 mm o el diámetro telesistólico del VI (DTSVI) es > 50 mm (o > 25 mm/m<sup>2</sup> de SC en pacientes de talla pequeña).
- Pacientes asintomáticos que, si bien no muestran parámetros de disfunción o dilatación ventricular izquierda, presentan un empeoramiento rápido y progresivo de dichos parámetros ventriculares.

Tabla 20. Indicaciones quirúrgicas en la insuficiencia aórtica<sup>11</sup>

	Clase <sup>a</sup>	Nivel <sup>b</sup>
<b>A. Indicaciones para cirugía en la insuficiencia aórtica grave</b>		
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos	I	B
La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con FEVI en reposo ≤ 50%	I	B
La cirugía está indicada para pacientes que van someterse a CABG o cirugía de la aorta ascendente o de otra válvula	I	C
Se debe considerar la cirugía para pacientes asintomáticos con FE > 50% y gran dilatación del VI: DTDVI > 70 mm o DTSVI > 50 mm o DTSVI > 25 mm/m <sup>2</sup> de SC <sup>d</sup>	IIa	C
<b>B. Indicaciones para cirugía en la enfermedad de la raíz aórtica (independientemente de la gravedad de la insuficiencia aórtica)</b>		
La cirugía está indicada para pacientes con enfermedad de la raíz aórtica con diámetro máximo <sup>e</sup> de la aorta ascendente ≥ 50 mm y síndrome de Marfan	I	C
Se debe considerar la cirugía para pacientes con enfermedad de la raíz aórtica y un diámetro máximo de la aorta ascendente: • ≥ 45 mm en pacientes con síndrome de Marfan y factores de riesgo <sup>f</sup> • ≥ 50 mm en pacientes con válvula bicúspide y factores de riesgo <sup>g</sup> • ≥ 55 mm en otros pacientes	IIa	C

CABG: cirugía de revascularización coronaria.

A Clase de recomendación.

B Nivel de evidencia.

C Referencias que respaldan las recomendaciones de clase I (A + B) y IIa + IIb (A + B).

D Se debe tener en cuenta los cambios en el seguimiento.

E En la decisión hay que tener en cuenta también la forma de las distintas partes de la aorta. Se puede utilizar umbrales más bajos para la cirugía combinada de la aorta ascendente en pacientes que tienen una indicación de cirugía valvular aórtica.

F Pacientes con historia familiar de disección aórtica y/o un aumento de la aorta > 2 mm/año (en el seguimiento con la misma técnica de imagen, medidas en el mismo nivel de la aorta con comparación lado a lado, y confirmadas por otra técnica), insuficiencia aórtica o mitral grave, deseo de gestar.

G Coartación de la aorta, hipertensión sistémica, historia familiar de disección aórtica o un aumento de la aorta > 2 mm/año (en el seguimiento con la misma técnica de imagen, medidas en el mismo nivel de la aorta con comparación lado a lado, y confirmadas por otra técnica).

**B) Insuficiencia mitral**

Las indicaciones para la cirugía en la IM severa en el SM son las mismas aplicadas para otras etiologías<sup>11</sup> (Tabla 21).

La decisión de sustituir o reparar la válvula depende fundamentalmente de la anatomía valvular, la situación clínica del paciente y la experiencia quirúrgica del centro.

No obstante, dada la morbilidad que las prótesis valvulares producen con el paso del tiempo (en forma de eventos tromboembólicos e infecciosos) y tratarse frecuentemente de pacientes jóvenes, las técnicas de reparación mitral son la opción de elección.

Además, la cirugía mitral aislada es infrecuente, y la mayoría de las ocasiones se realizan procedimientos combinados reparadores sobre la válvula aórtica y mitral.

La calcificación extensa del anillo mitral es la principal limitación para la reparación en el SM.

Las principales indicaciones quirúrgicas de la IM severa son:

- Pacientes sintomáticos.
- La cirugía está indicada para pacientes con signos de disfunción del VI ( $FE \leq 60\%$  y/o  $DTSVI \geq 45$  mm), incluso aquellos con elevada probabilidad de sustitución valvular.
- Si la FE del VI está conservada, se puede considerar la cirugía para pacientes asintomáticos con fibrilación auricular de nueva aparición o hipertensión pulmonar (presión arterial pulmonar sistólica  $> 50$  mmHg en reposo).
- En pacientes con IM moderada-severa que tengan indicación de cirugía sobre la raíz aórtica.
- En presencia de presión pulmonar sistólica  $> 60$  mmHg con el ejercicio y/o pacientes en ritmo sinusal con dilatación auricular izquierda (índice de volumen  $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup> de SC). (Si escaso riesgo quirúrgico y alta probabilidad de reparación).

Cuando haya dudas sobre la factibilidad de la reparación valvular (por la afectación global de ambos velos y la presencia de importante dilatación y calcificación anular) se recomienda un seguimiento clínico estrecho e indicar la cirugía cuando aparezcan síntomas o signos de disfunción ventricular izquierda.

Cuando los pacientes presentan indicación de cirugía, la intervención precoz se asocia a mejores resultados<sup>177,178</sup>.

La compleja anatomía valvular mitral del SM, hace que la reparación sea técnicamente compleja y el cirujano debe emplear todo el armamentario técnico disponible, utilizando neocuerdas de Goretex y/o resecciones parciales y realizando siempre anuloplastia con anillo o banda. Los escasos resultados publicados de reparación mitral a corto y largo plazo son buenos, con mortalidades y libertad de reoperación a 10 años de 84% y 83%, respectivamente<sup>99</sup>.

Tabla 21. Indicaciones quirúrgicas en la insuficiencia mitral

	Clase*	Nivel*
La reparación valvular mitral es la técnica preferida cuando se espera que sea duradera	I	C
La cirugía está indicada para pacientes sintomáticos con FEVI > 30% y DTSVI < 55 mm	I	B
La cirugía está indicada para pacientes asintomáticos con disfunción del VI (DTSVI ≥ 45 mm y/o FEVI ≤ 60%)	I	C
Se debe considerar la cirugía para pacientes asintomáticos con función del VI conservada y fibrilación auricular de nueva aparición o hipertensión pulmonar (presión pulmonar sistólica en reposo > 50 mmHg)	IIa	C
Se debe considerar la cirugía para pacientes asintomáticos con función del VI conservada, alta probabilidad de reparación duradera, bajo riesgo quirúrgico, rotura de valvas ( <i>flail</i> ) y DTSVI ≥ 40 mm	IIa	C
Se debe considerar la cirugía para pacientes con disfunción del VI grave (FEVI < 30% y/o DTSVI > 55 mm), refractarios a tratamiento farmacológico, con alta probabilidad de reparación duradera y comorbilidad baja	IIa	C
Se puede considerar la cirugía para pacientes con disfunción del VI grave (FEVI < 30% y/o DTSVI > 55 mm), refractarios a tratamiento farmacológico y con probabilidad baja de reparación duradera y comorbilidad baja	IIb	C
Se puede considerar la cirugía para pacientes asintomáticos con función del VI conservada, alta probabilidad de reparación duradera, riesgo quirúrgico bajo y: <ul style="list-style-type: none"> <li>Dilatación auricular izquierda (índice de volumen ≥ 60 ml/m<sup>2</sup> de SC) y ritmo sinusal, o</li> <li>Hipertensión pulmonar durante el ejercicio (PPS ≥ 60 mmHg durante el ejercicio)</li> </ul>	IIb	C

## **TECNICAS QUIRURGICAS SOBRE LA RAIZ AORTICA**

La finalidad de la cirugía es la sustitución de la raíz aórtica, preservando o sustituyendo la válvula aórtica.

En 1969 Bentall y De Bono describieron una técnica quirúrgica<sup>179</sup> que, tras la modificación de «los botones coronarios» descrita por Kouchoukos<sup>180</sup>, ha sido considerada clásicamente como el “gold standard” en el tratamiento de los aneurismas de la raíz aórtica, ya que es un procedimiento reproducible, seguro y duradero.

La técnica consiste en reemplazar la raíz y la válvula aórtica con una prótesis tubular valvulada compuesta por un injerto vascular de dacron (recto o con morfología que remeda a los senos de Valsalva) y una prótesis valvular mecánica o biológica; las arterias coronarias deben reimplantarse al injerto vascular de dacron. Diversas variaciones técnicas (inclusión, interposición, “button technique”, modificaciones de Cabrol o Svensson) han ido surgiendo con el paso de los años intentando reducir las complicaciones precoces (sangrado, oclusión coronaria) y tardías (pseudoaneurismas anastomóticos) de la misma, siendo la más utilizada actualmente el Bentall por interposición con anastomosis de las coronarias en pastilla aórtica<sup>181</sup>. (Fig 30).

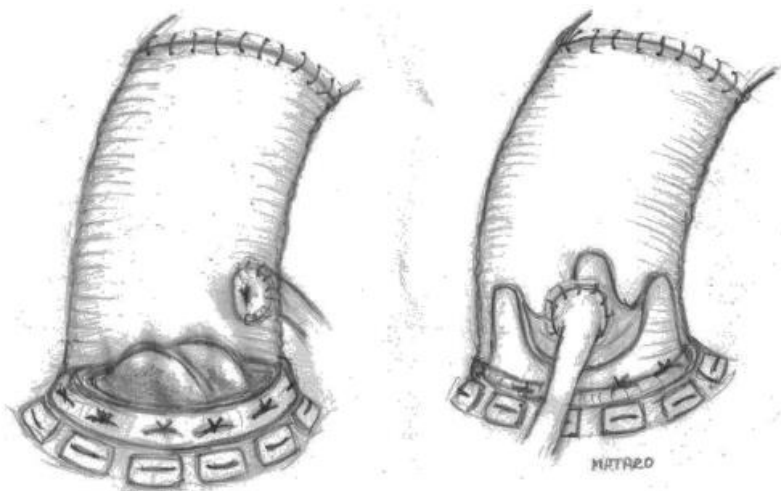


Fig 30. Sustitución de la raíz/aorta ascendente y valvular aórtica mediante la técnica Bentall- De Bono con prótesis mecánica o biológica<sup>96</sup>.



Generalmente en pacientes jóvenes se suelen implantar prótesis mecánicas, mientras que en los de edad avanzada o con contraindicaciones a la anticoagulación se emplean prótesis biológicas.

Los resultados inmediatos y a largo plazo conseguidos son muy buenos, con una mortalidad quirúrgica del 1.5 %, en centros de excelencia, y una supervivencia a 1, 2, 5, 10 y 20 años del 93%, 91%, 84%, 75% y 59%, respectivamente<sup>10,151,182</sup>. Según las grandes series publicadas, los pacientes libres de reoperación a 1, 5, 10 años de la cirugía fue del 2,5%, el 12,9% y el 32,9%, respectivamente<sup>182</sup>. La principal causa de muerte es la rotura o disección de otro segmento aórtico<sup>183</sup> con la hipertensión arterial como predictor de mortalidad, lo que remarca la importancia del seguimiento y control de los factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes con síndrome de Marfan.

Sin embargo, existen complicaciones inherentes al uso de prótesis valvulares, basada, entre otros, en el riesgo de la anticoagulación oral de por vida en pacientes con prótesis mecánicas y el deterioro estructural con necesidad de reoperación en aquellos con prótesis biológicas.

Se estima una incidencia anual de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas debidas a la anticoagulación crónica del 3-4% paciente/año, y los pacientes portadores de prótesis biológicas presentan un riesgo de deterioro estructural con necesidad de reoperación del 60 % en < 65 años y del 20-25% en > 65 años <sup>11,12</sup>.

Para evitar los inconvenientes derivados de las prótesis mecánicas e intentar conseguir una durabilidad y libertad de reoperación superiores a las prótesis biológicas, surgieron a finales de los años 80, técnicas de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular aórtica mediante la técnica de reimplante descrita por T. David<sup>13</sup>, o la técnica de remodelado descrita por M. Yacoub<sup>14</sup> (Fig 31).

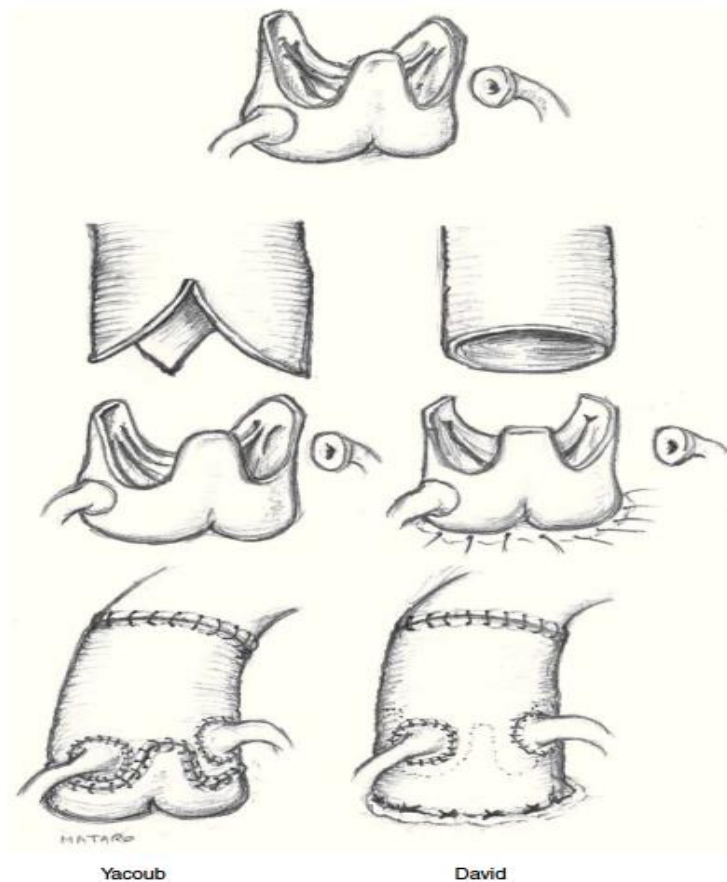


Fig 31. Sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular aortica. Técnica de remodelado (Yacoub), donde el injerto de dacron es tallado para adaptarse a la válvula, quedando los triángulos intercomisurales externamente. Técnica de reimplantación (David), donde la prótesis de dacron engloba los remanentes de raíz aórtica y la válvula se reimplanta internamente al tubo<sup>96</sup>.

En ambas técnicas se resecan los senos de Valsalva y se sutura la válvula aórtica nativa a una prótesis de dacron.

En la técnica de reimplantación (técnica de David) la prótesis de dacron engloba la válvula aórtica hasta el plano anular, reimplantándose en el interior de dicha prótesis tubular. Esta técnica consigue una mayor estabilización de todos los componentes de la raíz, previniendo la dilatación posterior del anillo al fijarlo al injerto de dacrón, por lo que actualmente se considera la técnica de elección en estos pacientes <sup>15,151</sup>.

En la técnica de remodelación (técnica de Yacoub) el injerto de dacron se talla creando tres neosenos de Valsalva y el injerto se sutura a los remanentes de pared aórtica residual que

quedan junto a la inserción de los velos (fig. 2). Esta técnica permite la preservación de la función del anillo aórtico nativo.

La técnica de David es la más utilizada en la actualidad, ya que teóricamente estabiliza mejor el anillo valvular, susceptible de poder dilatarse en pacientes con conectivopatías, aunque hay cirujanos que preconizan el uso de la técnica de Yacoub asociada a maniobras de estabilización anular (anuloplastias con sutura o con anillos externos), para preservar mejor la funcionalidad de la raíz aórtica<sup>184</sup>.

A lo largo de estos años, se han producido diferentes modificaciones de las técnicas de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular (Fig 32), clasificándose actualmente todas estas técnicas de la siguiente manera<sup>185</sup>:

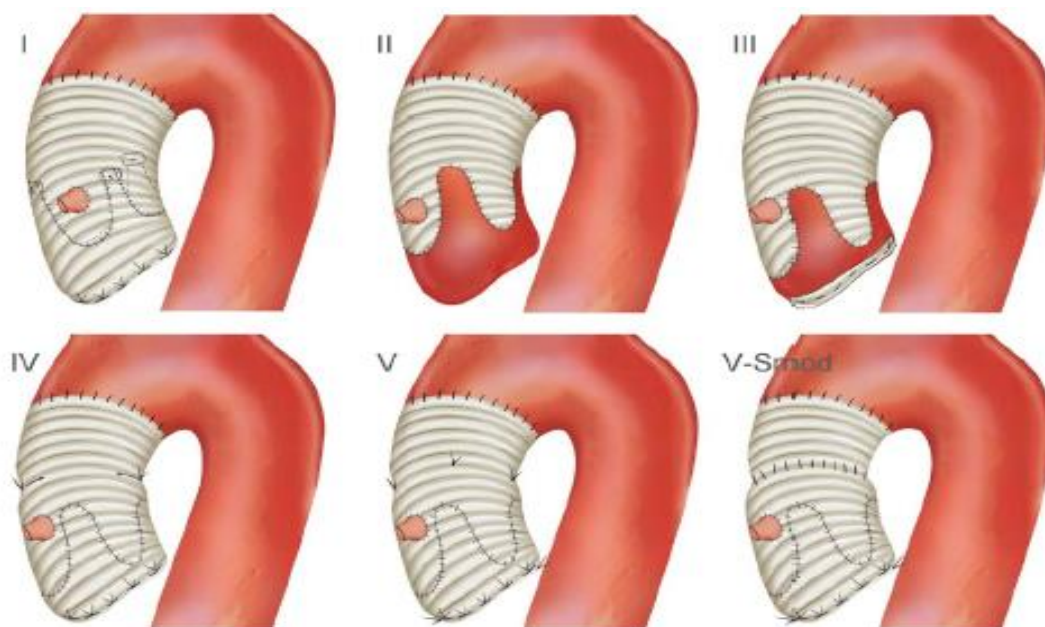


Fig 32. Modificaciones de las técnicas de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular. Los tipos II, II, IV, y V representan diferentes refinamientos y cambios del tipo I original, donde se utilizaba un único y pequeño tubo de dacrón. El objetivo de estas modificaciones es remedar la función fisiológica de los senos de Valsalva, creando un neo-uniión sinotubular y un neoanillo valvular aórtico. Smod, indica modificación de Stanford<sup>185</sup>.

- **“David I”**, es la técnica de reimplantación descrita originalmente, donde se emplea un injerto de dacron recto o con senos de Valsalva. El diámetro del injerto a utilizar se estima mediante la fórmula propuesta por Feindel-David<sup>13</sup>:

$D = [(h \times 2) \times 0,67] + 2 \times Ao$ ; donde D es el diámetro del injerto, h es la altura media de los velos y Ao el grosor de la pared aórtica (medidos todos ellos en milímetros, habitualmente injertos de dacrón de 26 a 30 mm).

- **“David II”**, es la técnica de remodelación (Yacoub).
- **“David III”**, variación de la técnica de Yacoub, incorporando una anuloplastia aórtica externa, mediante banda de teflón sobre la base del seno no coronariano, de triángulo izquierdo a triángulo derecho, o con anillo o sutura, para prevenir la dilatación del anillo aórtico.
- **“David IV”**, es la técnica de reimplantación, utilizando una prótesis tubular de dacrón con un diámetro 4 mm mayor al tamaño que le correspondería según la fórmula de David y se realiza una plicatura del tubo en cada extremo de las comisuras para remedar la unión sinotubular.
- **“David V”**, técnica de reimplantación utilizando una prótesis tubular de dacrón con un diámetro 6-8 mm mayor a el calculado por la fórmula de David, el cual es plicado en su extremo proximal y distal para recrear unos neosenos de Valsalva.

Los argumentos teóricos a favor de la creación de neosenos son la reducción de la velocidad de cierre valvular, lo cual reduce el estrés de los velos durante la diástole, pudiendo prolongar potencialmente la durabilidad valvular.

- **“David V-Modificación de Stanford”**, descrita en 2002 por el grupo de Stanford, simplificando la técnica David V, se utilizan dos prótesis tubulares de dacrón separadas<sup>186</sup>. Una prótesis tubular proximal (8-10 mm mayor que el diámetro estimado por la fórmula de David) utilizada para remedar los neosenos, es plicada a nivel proximal para reducirla al tamaño adecuado del anillo aórtico. El segundo injerto de dacrón será más pequeño que el anterior (8-10 mm menos), sustituirá parte de la aorta ascendente y será anastomosado

distalmente al primero, simulando la unión sinotubular (Fig 33).

La ventaja de la plicatura a nivel anular, es que en los casos de insuficiencia aórtica, válvulas bicúspides o anulectasia en general, donde el anillo está dilatado y no existe adecuada altura de coaptación de los velos, se consigue reducir sustancialmente el diámetro anular. Si el anillo no está dilatado, hay que extremar la precaución para no alterar la geometría natural , ya que un anillo demasiado pequeño puede causar insuficiencia aórtica, estenosis o ambas a la vez.

Esta técnica permite reconstruir de forma individualizada cualquier componente de la raíz aórtica, incluyendo el diámetro del anillo, diámetro de la unión sinotubular, el tamaño de los neosenos y la altura de las comisuras. Además , al utilizar un injerto de dacrón proximal de diámetro mayor al de los otros tipos de técnicas, facilita la visualización y reimplante valvular, haciendo a esta técnica más sencilla y reproducible.

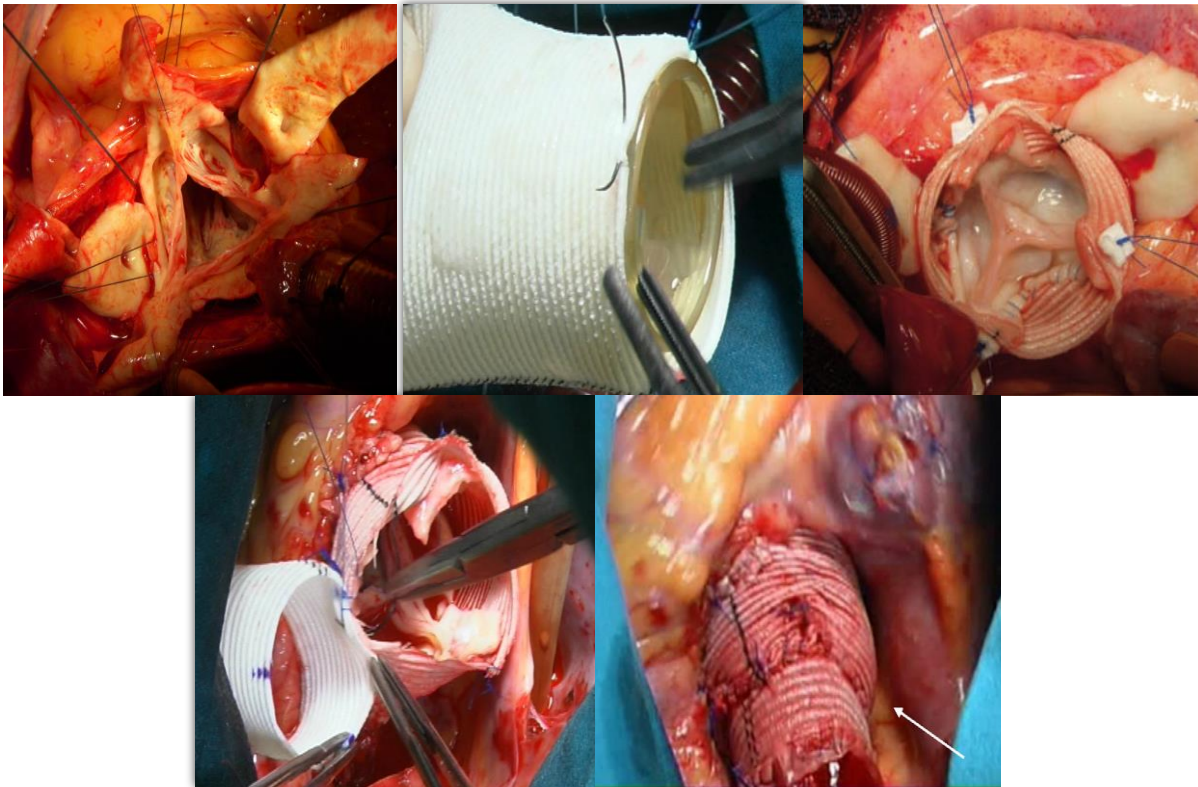


Fig 33. Diferentes etapas quirúrgicas de la técnica David V-Modificación de Stanford. Resección de los senos de Valsalva y tallaje de los botones coronarios. Puntos de plicatura en el tubo de dacrón proximal para reducir el tamaño anular. Sutura valvular aórtica en el interior del tubo protésico. Anastomosis distal del tubo proximal con el tubo de menor diámetro para recrear la unión sinotubular. Aspecto final del procedimiento.

El aspecto fundamental en todas las técnicas de reparación valvular, y concretamente, en las técnicas de preservación valvular aórtica, es analizar la funcionalidad valvular y evitar la reoperación a medio y largo plazo. Por ello, la ETE intraoperatoria es imprescindible para evaluar los resultados funcionales e identificar los factores de riesgo de recurrencia temprana de insuficiencia valvular postoperatoria<sup>111</sup> (presencia de prolapso, altura de coaptación óptima < 4mm y coaptación subanular).

En presencia de insuficiencia aórtica significativa, la propia técnica de preservación valvular puede conseguir restaurar la normofuncionalidad de la válvula aórtica, pero es habitual tener que precisar otras técnicas específicas sobre la propia válvula aórtica (plicatura de velos, reforzamiento del borde libre de los velos, plastia subcomisural, anuloplastia...etc). La calcificación y la retracción de los bordes de los velos parecen ser los principales factores adversos para los procedimientos de reparación.

Los resultados inmediatos de estos procedimientos son similares a los conseguidos con la cirugía de Bentall, aunque su dificultad técnica es muy superior, por lo que sólo deberían realizarse en centros de referencia.

Los resultados a largo plazo también son excelentes, con pacientes libres de regurgitación valvular aórtica significativas y de reoperación superiores al 90% a los 10 años<sup>15,16</sup>.

El grupo de Stanford<sup>16</sup> publicó su experiencia en 284 pacientes (40% con síndrome de Marfan) utilizando la técnica David V-Modificación de Stanford con mortalidad quirúrgica de 0.6%. La supervivencia a 5 y 10 años fue 98.7% y 93.5%, respectivamente. La libertad de reoperación e insuficiencia valvular significativa residual a 10 años fue 92.2 y 96.1%, respectivamente.

Los resultados con mayor tiempo de seguimiento con este tipo de procedimiento han sido publicados por David et al<sup>15</sup>, con una serie de 371 pacientes intervenidos desde el año 1988 con un seguimiento medio de 9 años. La supervivencia a 18 años fue 76.8% con una libertad de

reoperación e insuficiencia significativa residual a 18 años de 94.8% y 78%, respectivamente.

En nuestra experiencia con más de 300 pacientes intervenidos mediante reimplantación valvular aórtica (40% con SM), los resultados han sido excelentes a los 5 años (libertad de reoperación e insuficiencia aórtica significativa del 97% y 98%, respectivamente) <sup>187,188</sup>.

Debido a estos buenos resultados obtenidos,, en muchos centros, la sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular son el “gold standard” para los pacientes con Síndrome de Marfan.

### **Otras alternativas quirúrgicas en los aneurismas de raíz aórtica**

#### **Soporte externo personalizado de la raíz aórtica (PEARS)**<sup>189</sup>. (Fig 34)

Mediante el empleo de imágenes de RM o TC, se puede crear mediante un modelo informático, una réplica individualizada de la raíz aórtica del paciente. Posteriormente, con el patrón de dicha réplica se confecciona un soporte de malla a partir de un tejido de un polímero sintético de alta calidad.

El procedimiento quirúrgico no precisa el soporte de circulación extracorpórea, implántandose la malla sobre la raíz aórtica tras la disección de los botones coronarios.

Los resultados iniciales son prometedores, aunque no se dispone de seguimiento a largo plazo.

#### **Técnica “Florida Sleeve”**<sup>190</sup> (Fig 35)

Esta técnica evita la resección de la raíz aórtica, superponiendo una prótesis tubular de dacrón hasta el plano anular después de dejar sendos ojales para los ostia coronarios tras la resección de la aorta a nivel de la unión sinotubular. La principal ventaja de esta técnica es su simplicidad, evitando la sutura de los botones coronarios y los velos aórticos y reduciendo el riesgo de

sangrado quirúrgico. Sin embargo, la superposición de un injerto de dacrón menor a los diámetros de la raíz aórtica presenta el riesgo de distorsión anatómica que puede condicionar insuficiencia aórtica y/o malperfusión coronaria.

La escasas series publicadas son de poca casuística y sin resultados a largo plazo.



Fig 34. Soporte externo de la raíz aórtica (PEARS)

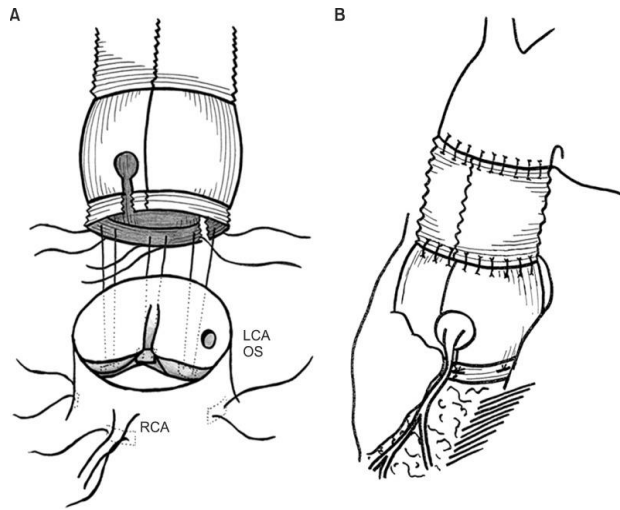


Fig 35. Técnica "Florida Sleeve"

Dado el reducido número de pacientes con SM intervenidos con estas técnicas, el pequeño número de centros que las realizan y el limitado seguimiento a medio-largo plazo, no pueden en la actualidad, ser validadas como opción quirúrgica habitual en el SM.



## **2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO**

---

## 2. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El tratamiento óptimo del SM, incluyendo el momento adecuado de la indicación quirúrgica, sigue estando sometido a debate debido a la falta de evidencia del riesgo aórtico asociado con esta enfermedad.

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan la cirugía profiláctica en el SM cuando los diámetros de la raíz aórtica son  $\geq 50$  mm y únicamente, ante la presencia de factores de riesgo adicionales, consideran la intervención con diámetros  $> 45$  mm.

En general, el riesgo de eventos aórticos está directamente relacionado al incremento de los diámetros aórticos. Sin embargo, existen pocas series en la literatura que especifiquen este riesgo en los pacientes con SM y, por el defecto en el colágeno que presentan, pueden padecer eventos aórticos con diámetros de aneurismas de raíz aórtica menores al resto de la población.

El análisis de la incidencia de eventos aórticos en una cohorte numerosa de pacientes con SM, en función de los diámetros aórticos, ayudará a determinar el momento óptimo de la cirugía profiláctica. Además, esta cohorte de pacientes ha sido extraída de forma multicéntrica de Unidades del SM, donde los pacientes fueron sometidos a un adecuado tratamiento global y a un seguimiento periódico, lo cual aporta mayor validez a los resultados.

Con respecto al tratamiento quirúrgico, aunque las técnicas de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular aórtica han demostrado unos excelentes resultados a corto y largo plazo, su aplicación en pacientes con SM es controvertida debido a la incertidumbre, en términos de funcionalidad y durabilidad, de la válvula aórtica afectada por la propia conectivopatía. La mayoría de las escasas series publicadas de pacientes con SM sometidos a estas técnicas son experiencias unicéntricas, de reducida casuística y con un seguimiento a largo plazo limitado.

El análisis de los resultados a medio-largo plazo de la cirugía de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular aórtica en pacientes con SM permitirá conocer la seguridad y eficacia de estas técnicas para poder recomendarlas como de elección en estos pacientes.

Nuestro grupo, inicialmente con la creación de la Unidad de Marfan del Hospital Universitario 12 de Octubre, actualmente en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, y en estrecha colaboración con la Unidad de Marfan del Hospital Universitario Vall d'Hebrón, lleva más de diez años involucrado en diferentes facetas de esta enfermedad. Globalmente, somos uno de los grupos más científicamente activos sobre el SM con diferentes proyectos de investigación, publicaciones y comunicaciones a congresos científicos (Anexo I).

## **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

---

### **3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

#### **3.1 HIPOTESIS**

Entre los distintos predictores de sufrir un evento aórtico, el diámetro de la aorta es el principal factor de riesgo, y dado que la aorta en los pacientes con SM es histopatológicamente mas frágil que en la población general, el diámetro a partir del cual se pueda producir un evento aórtico en estos pacientes debe ser menor. La intervención precoz (diámetros aórticos < 50 mm) mediante técnicas que preserven su válvula aórtica, evitando así la morbilidad inherente de las prótesis valvulares, supondrá reducir la incidencia de eventos fatales como rotura aórtica, disección y muerte en estos pacientes, aumentando su supervivencia y calidad de vida.

#### **3.2 OBJETIVOS**

##### Objetivo Principal:

Analizar la incidencia anual de eventos aórticos (disección aórtica aguda, rotura aórtica, cirugía aórtica o muerte) e intentar relacionarlos en función de los diámetros aórticos.

##### Objetivo Secundario:

Analizar los resultados a corto y largo plazo en los pacientes con SM intervenidos de cirugía de sustitución de raíz aórtica con preservación valvular (técnica de David), en términos de morbimortalidad y durabilidad (libertad de reoperación e insuficiencia valvular aórtica significativa residual).

## 4. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

---

***“El método sirve para conducir bien la razón  
y buscar la verdad en las ciencias”.***

René DESCARTES

## 4. METODOLOGIA DEL ESTUDIO

### 4.1 MATERIAL Y METODO

El estudio realizado es de carácter observacional, retrospectivo y multicéntrico, de pacientes con SM diagnosticados según los criterios de Gante.

Los pacientes fueron obtenidos de las Unidades de Marfan del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid), Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona) y Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid). Estas Unidades son referencia nacional y reciben pacientes de su propia Comunidad Autónoma y remitidos desde el resto del país.

Se recogieron los datos de todos los pacientes evaluados desde Enero del año 2004 hasta Junio del año 2015, con un seguimiento medio de  $5.6 \pm 2.7$  años.

#### Criterios de inclusión

Para el análisis de los eventos aórticos se incluyeron todos los pacientes que hubiesen acudido, al menos, a dos de las consultas programadas durante el seguimiento. Así mismo, para valorar los resultados en la cirugía de la sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular fueron incluidos todos los pacientes intervenidos tras la primera consulta.

#### Criterios de exclusión.

Pacientes que en el momento de la primera consulta tenían historia de disección aórtica, cirugía aórtica o presentaban en ese momento una dilatación aneurismática de la raíz aórtica con indicación quirúrgica según las actuales guías de práctica clínica.

### 5.1.1 Población estudiada

Entre Enero del año 2004 y junio del 2015 fueron estudiados un total de 607 pacientes que acudieron a la Unidad de Marfan (367 pacientes del Hospital Universitario 12 de Octubre, 234 del Hospital Universitario Vall d'Hebrón y 6 del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda) y cumplieron los criterios diagnósticos de SM.

De estos pacientes, 37 habían presentado disección de la aorta ascendente, 23 de la aorta descendente y 60 fueron sometidos a cirugía electiva por aneurisma de la raíz y/o aorta ascendente antes de su primera visita a la Unidad.

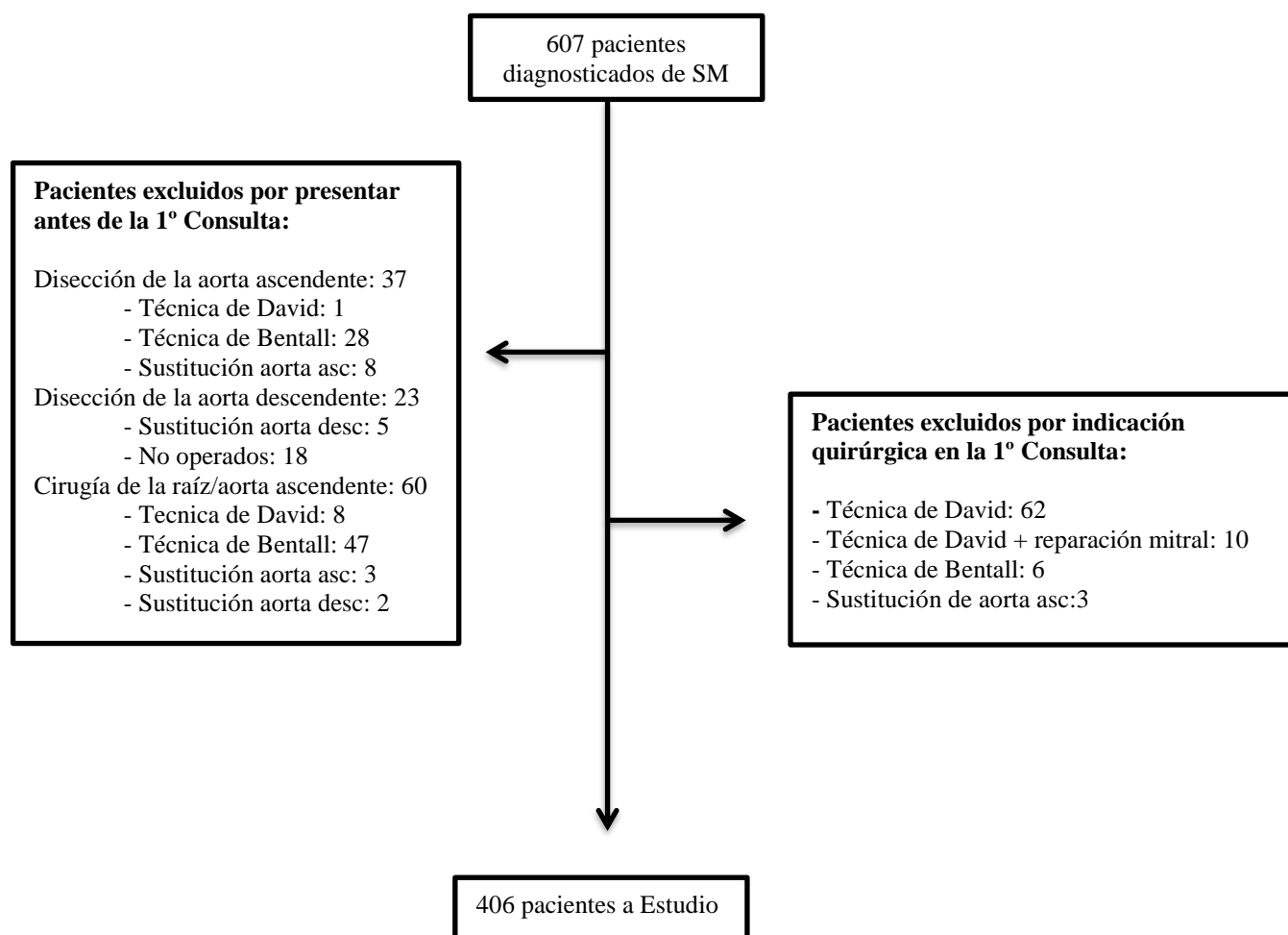
Además, en 81 pacientes se indicó , tras los hallazgos del primer estudio ecocardiográfico en la Unidad, cirugía programada aórtica (diámetro medio de raíz aórtica:  $49.7 \pm 5.9$  mm) y se intervinieron en < 4 meses tras el diagnóstico. Las causas de la indicación quirúrgica fueron por raíz/aorta ascendente  $\geq 50$  mm (59.2%), > 45 mm por historia familiar de disección aórtica, deseos gestacionales, recomendación del cirujano o si asociaban insuficiencia mitral o aórtica severa sintomática (38.4%) y por insuficiencia aórtica severa sintomática (2.4%).

Los pacientes excluidos por no cumplir los criterios objetivo del estudio aparecen reflejados en la Figura 36.

La población final estudiada fue de 406 pacientes.



Fig 36. Selección de pacientes



Por otra parte, un total de 132 pacientes fueron sometidos durante el seguimiento a cirugía de sustitución de la raíz aórtica mediante preservación valvular (técnica de David) por aneurisma de la raíz aórtica:

- 2 pacientes que presentaron disección aguda tipo A, intervenidos de la aorta ascendente, y 4 con disección crónica tipo B, previamente a la primera consulta.
- 3 pacientes intervenidos por aneurisma de la aorta ascendente y 2 por la aorta torácica descendente antes de la primera consulta.
- 72 pacientes con indicación quirúrgica en el momento de la primera consulta.
- 49 pacientes con indicación quirúrgica en las consultas sucesivas.

## 4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

En Enero del año 2004, se crearon las Unidades de Marfan en el Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) y el Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona) y, posteriormente, en Febrero del 2015 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Madrid). El objetivo era proporcionar un diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinar a estos pacientes. Estas Unidades están integradas por diferentes especialistas de Cirugía Cardíaca, Cardiología, Genética, Radiología, Oftalmología y Traumatología/Rehabilitación.

La metodología seguida por estas Unidades en la evaluación de los pacientes remitidos fue:

- **Primera consulta**

1. Valoración diagnóstica inicial y realización de un despistaje mediante la aplicación de los criterios de Gante hasta su validación y confirmación del diagnóstico de SM. Historia clínica y exploración física completa. Solicitud de estudio genético.
2. Dar información verbal y escrita del SM, con recomendaciones personalizadas, incluidos los cambios en el estilo de vida (evitar deportes de contacto o ejercicio muy intenso).
3. Realizar consejo genético, árbol genealógico y recomendación de estudio familiar.
4. Inicio de tratamiento, fundamentalmente con betabloqueantes y/o losartán.  
  
En caso de intolerancia o contraindicación se sustituye por otro fármaco (betabloqueante, losartán o antagonistas del calcio (verapamil o diltiazem).
5. Control estricto de los factores de riesgo cardiovascular.
6. Información sobre la profilaxis de la endocarditis infecciosa.

#### 7. Exploraciones complementarias iniciales:

- Analítica sanguínea, electrocardiograma y ecocardiograma.
- AngioTC/RM de aorta.
- Valoración por Oftalmólogo: Examen ocular completo utilizando lámpara de hendidura.
- Radiografía de tórax, de columna y de caderas.
- Valoración por Traumatólogo/Rehabilitador.
- Petición de RM/TC de la columna lumbar para descartar ectasia dural.

#### ▪ Consultas sucesivas

- Ecocardiograma anual y cada 6 meses si diámetro de raíz aórtica  $> 45$  mm.
- Examen de aorta completa mediante AngioTC/RM cada 3 años y de forma anual si se hubiera realizado cirugía aórtica, historia de disección o presencia de aneurisma en aorta torácica o abdominal.
- Examen ocular y rehabilitador periódico anual, según sintomatología.

#### 4.2.1 Parámetros de la raíz/aorta ascendente

Las medidas obtenidas por ecocardiografía transtorácicas fueron consideradas el “gold standard”. Se realizó ecocardiografía transtorácica por cardiólogos ecocardiografistas experimentados en los sistemas de ultrasonidos Sequoia (Siemens, Mountain View, CA) o Vivid 7 (General Electric, Horten, Noruega). Se utilizaron transductores de multifrecuencia, de 2 a 5 MHz y de 3 a 8 MHz.

Los ecocardiogramas se hicieron con el paciente en decúbito lateral y en condiciones de reposo.

Los diámetros de la raíz aórtica fueron medidos según las últimas guías de la Sociedad

Americana de Ecocardiografía<sup>102</sup> y se aplicaron normogramas de control<sup>128</sup>.

Se utilizó el eje largo paraesternal para obtener los diámetros aórticos máximos en los cuatro niveles de la raíz aórtica. El anillo aórtico fue medido en sístole desde la base de inserción de los velos aórticos. Los senos de Valsalva, unión sinotubular y porción tubular de la aorta ascendente fueron medidos en diástole perpendicular a el eje largo de la aorta desde los bordes internos de la pared aórtica (técnica ““inner edge–inner edge”).

Asi mismo se calcularon los diámetros aórticos indexados por superficie corporal ( $\text{cm}/\text{m}^2$ ).

Cuando el paciente presentaba mala ventana ecocardiográfica, la medida de los diámetros aórticos se realizó mediante otras técnicas de imagen (AngioTC o RM y menos frecuentemente por ETE).

Además, mediante la ETT se valoró y cuantificó la severidad de la insuficiencia aórtica, utilizando el Doppler color (fundamentalmente anchura del jet de flujo regurgitante y vena contracta) y Doppler de onda continua (reversibilidad del flujo diastólico en la aorta descendente).

#### 4.2.2 Tratamiento quirúrgico

En todos los pacientes se indicó la cirugía de la raíz aórtica de forma emergente cuando el paciente presentó disección aórtica aguda o programada cuando el diámetro máximo aórtico fue  $\geq 50$  mm. En los pacientes con historia familiar de disección aórtica, rápido crecimiento aórtico ( $>0,3$  mm/año), recomendación del cirujano o deseos gestacionales, la cirugía se realizó con diámetros menores ( $\geq 45$  mm).

La técnica quirúrgica empleada fue a criterio del cirujano. Se realizaron técnicas de sustitución de la raíz y de la válvula aórtica con implantación de prótesis tubular valvulada mecánica (técnica Bentall-De Bono<sup>179</sup>) y, preferentemente, técnicas de sustitución de la raíz aórtica con

preservación valvular (técnicas de David I y V-Modificación de Stanford<sup>13,186</sup>).

Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente y mediante estudios ecocardiográficos al mes de la intervención y posteriormente de forma anual, salvo que hubiese cambios clínicos o ecocardiográficos que aconsejaran hacer seguimientos con mayor frecuencia.

#### 4.2.3 Eventos aórticos adversos analizados

Los eventos aórticos fueron definidos como disección de la aorta ascendente, muerte o cirugía aórtica. El evento muerte fue clasificado como muerte relacionada a disección aórtica, muerte súbita, muerte de causa cardiovascular o muerte desconocida. El cálculo de la incidencia de los eventos aórticos se realizó en la población total estudiada para estimar el riesgo de dichos eventos aórticos y determinar los diámetros aórticos óptimos para indicar la cirugía profiláctica.

#### 4.2.4 Durabilidad de la técnica quirúrgica de preservación valvular

La durabilidad de la técnica de preservación valvular se define como la estabilidad y normofuncionalidad de la válvula aórtica en el tiempo. Las variables utilizadas para determinar esta durabilidad fueron la presencia de IAo significativa ( $IAo \geq 2$ ) y la necesidad de reoperación por IAo severa sintomática y/o asociada a dilatación o disfunción ventricular izquierda.

#### 4.2.5 Variables analizadas

El estudio descriptivo y analítico de las variables analizadas en esta base de datos proporcionaron los resultados que han sido el objetivo de esta tesis. Se recogieron las siguientes variables:

- **PRIMERA CONSULTA**

**Variables demográficas:**

- Edad (años)
- Sexo (hombre/mujer)
- Peso (kg)
- Talla (m)
- Superficie corporal (m<sup>2</sup>)
- Estudio genético (Si/No)
  - Tipo de mutación (fbn1/tgfr1/tgfr2)
- Antecedentes familiares (Si/No)
- Tratamiento médico
  - Betabloqueante - Losartán - Combinación - Otros - No tratamiento
- Cirugía Cardíaca previa (Si/No)
  - Tipo de Cirugía Cardíaca (aorta, valvular, coronaria, combinación, otras).
- Disección aórtica previa (Si/No)
  - Tipo de disección (aguda/crónica, tipo A/B).
- Subluxación de cristalino (Si/No)
- Cirugía de subluxación de cristalino (Si/No)
- Aneurisma de la raíz aórtica (Si/No)

**Variables estudiadas en las pruebas de imagen (ETT y Angio-RM/TC):**

- Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (mm)
- Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (mm)
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (<30% / 30-55% / >55%)
- Insuficiencia aórtica (No/1/2/3/4)

- Válvula aórtica bicúspide (Si/No)
- Prolapso mitral (Si/No)
- Insuficiencia mitral (no/ligera/moderada/severa)
- Prolapso tricúspide (Si/No)
- Insuficiencia tricúspide(no/ligera/moderada/severa)
- Foramen oval permeable (Si/No)
- Diámetro de los Senos de Valsalva (mm)
- Diámetro de la aorta ascendente (mm)
- Diámetro del arco aórtico (mm)
- Diámetro de la aorta descendente (mm)

- **VARIABLES ANALIZADAS EN EL SEGUIMIENTO**

- Insuficiencia aórtica (No/1/2/3/4)
- Diámetro de los Senos de Valsalva (mm)
- Diámetro de la aorta ascendente (mm)
- Diámetro del arco aórtico (mm)
- Diámetro de la aorta descendente (mm)

- **Cirugía cardíaca durante el seguimiento (Si/No)**

- Tipo de cirugía cardíaca (David/Bentall/Mitral/Aorta/David-Mitral/Otra).

- **Disección aórtica durante el seguimiento (Si/No)**

- Tipo de disección aórtica (A/B)

- **Exitus durante el seguimiento**

- Causa de exitus (disección aórtica, muerte súbita, cardiovascular,  
o de causa desconocida).

**- Eventos aórticos adversos (disección aórtica, rotura aórtica, cirugía aorta o muerte).**

**- Eventos aórticos fatales (disección aórtica, rotura aórtica o muerte).**

- Diámetro de los Senos de Valsalva en el evento aórtico (mm)
- Diámetro de la aorta ascendente en el evento aórtico (mm)
- Diámetro de el arco aórtico en el evento aórtico (mm)
- Diámetro de la aorta descendente en el evento aórtico (mm)

**- Reoperación aorta durante el seguimiento**

- Tipo de reoperación (aórtica, mitral, arco, arco-aorta descendente, aorta descendente, aorta toracoabdominal, endoprótesis).

- En el grupo de pacientes que fueron sometidos a cirugía de sustitución de raíz con preservación valvular aórtica se recogieron, además, las siguiente variables:

**• VARIABLES PREOPERATORIAS ANALIZADAS**

- Clase funcional (NYHA I/II/III/IV)
- Disección aórtica aguda tipo A (Si/No)
- Función ventricular (<30% / 30-55% / >55%)
- Insuficiencia aórtica (0/1/2/3/4)
- Estenosis aórtica (no/ligera/moderada/severa)
- Válvula aórtica bicúspide (no/si)
- Fenestración de velos (no/comisuras/borde libre)
- Tipo de flujo regurgitante aórtico (central/excéntrico)



- Diámetro del anillo aórtico (mm)
- Diámetro de los Senos de Valsalva (mm)
- Diámetro de la unión sinotubular (mm)
- Diámetro de la aorta ascendente (mm)

- **VARIABLES QUIRURGICAS UTILIZADAS**

- Tipo de técnica de David (I/V-Moficación de Stanford)
- Plastia aórtica
  - Tipo de plastia (plicatura/refuerzo borde libre/ resección triangular/decalcificación y plastia de pericardio/combinación)
- Anuloplastia aórtica(Si/No)
- Diámetro de la prótesis tubular de la raíz aórtica (mm)
- Diámetro de la prótesis tubular de la aorta ascendente (mm)
- Tiempo de CEC (min)
- Tiempo de isquemia miocárdica (min)
- Grado de insuficiencia aórtica residual intraoperatoria (0/1/2/3/4)
- Necesidad de reentrada en CEC para corrección insuficiencia aórtica residual (si/no)
- Altura de velos (mm)
- Prolapso velos (si/no)
- Coaptación baja (si/no)
- Otra cirugía cardiaca asociada (no/reparación mitral/tricúspide/mitro tricúspide coronario/arco/cierre foramen oval permeable/otras).

- **COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS ANALIZADAS**

- IAM (Si/No)
- Reoperación por sangrado (Si/No)

- Derrame pericárdico (Si/No)
- Necesidad de marcapasos definitivo (Si/No)
- Accidente cerebrovascular (Si/No)
- Infección (Si/No)
- Exitus (Si/No)
  - Causa exitus

- **VARIABLES ANALIZADAS DURANTE EL SEGUIMIENTO**

- 1º Seguimiento
  - Grado de insuficiencia aórtica (0/1/2/3/4)
- 2º Seguimiento
  - Grado de insuficiencia aórtica (0/1/2/3/4)
- 3º Seguimiento
  - Grado de insuficiencia aórtica (0/1/2/3/4)
- 4º Seguimiento
  - Grado de insuficiencia aórtica (0/1/2/3/4)
- Clase funcional (NYHA I/II/III/IV)
- Accidente cerebrovascular (si/no)
- Endocarditis (si/no)
- Complicaciones hemorrágicas/tromboembólicas (si/no)
- Necesidad de anticoagulación oral (si/no)
- Reoperación (si/no)
- Exitus (si/no)
  - Causa exitus (cardiológica/aorta/neoplasia/otras/desconocida)

#### 4.2.6 Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, en función de la distribución normal de la muestra, y mediante porcentajes las variables cualitativas. Se consideró que la validez de una medida de diámetro aórtico determinada tenía una duración de 2 años, salvo medición intercurrente (es decir, se consideró el diámetro aórtico constante durante 2 años para los propósitos del análisis estadístico). Se establecieron cuatro rangos de diámetros de raíz y aorta ascendente ( $< 40$  mm, 40-44 mm, 45-49 mm y  $\geq 50$  mm). El número de pacientes/años para un determinado rango de diámetro aórtico se calculó como la suma del número de años durante los cuales cada paciente se encontraba dentro de un rango definido. El seguimiento fue censurado tras el primer evento aórtico ( disección aórtica, muerte o cirugía). La incidencia anual de eventos aórticos fue calculada como el ratio del número de eventos aórticos dividido por el número de paciente/años para cada rango de diámetros aórticos. Sólo los eventos que ocurrieron en los 2 años desde la última medición aórtica fueron usados para este cálculo. Debido a el reducido número de eventos aórticos presentados en la serie, los resultados fueron informados para 100 años (porcentaje evento-años) con un intervalo de confianza del 95% para la normalidad de la muestra.

En el subgrupo de pacientes intervenidos mediante la técnica de David, las variables categóricas fueron evaluadas, según el tamaño muestral, mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher y las variables cuantitativas con el test de Student o el test no paramétrico de la U de Mann–Whitney en función de la distribución normal de la muestra. Las tasas de mortalidad, libertad de reoperación, insuficiencia aórtica significativa (IAo  $\geq 2$ ) y disección aórtica durante el seguimiento fueron calculadas mediante el método Kaplan-Meier aplicando la regresión de Cox para determinar la presencia de predictores de riesgo.

Valores de  $p < 0.05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

El manejo de datos con su almacenamiento y análisis estadístico se efectuó utilizando el programa estadístico SPSS v.20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, EEUU).

#### **4.3 Autorización del Comité de Ética e Investigación Clínica.**

La información se obtuvo de la revisión de historias clínicas tanto en formato físico como electrónico englobando los datos en un fichero sometido a los controles de los sistemas de seguridad del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

Estos datos fueron tratados de forma agregada, nunca individualmente, estando separados los datos identificativos de los pacientes de los datos clínicos. Para el estudio se ha seguido la norma de la Declaración de Helsinki (junio, 1964), promulgada por la Asociación Médica Mundial (AMM) en cuanto a los derechos de los pacientes y a la protección de sus datos y según la “Política de seguridad de la información en el ámbito de la Administración Electrónica y de los sistemas de información de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid”, publicado en la Orden 491/2013, de 27 de junio y todas las políticas, normas y procedimientos que emanan del citado código.

En el Anexo II aparece el certificado de autorización del Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid-Majadahonda.

#### **4.4 Elaboración del manuscrito.**

Este trabajo se ha realizado según la normativa recomendada por Mario Bunge “La Investigación Científica”, publicado en Tesis Doctorales y Trabajos de Investigación Científica. R. Sierra Bravo; Ediciones Paraninfo. ISBN: 84-283-2052-7.

### Fuentes bibliográficas consultadas

Para la búsqueda y la selección bibliográfica se han consultado en las bases especializadas en Ciencias de la Salud: PubMed (National Library of Medicine, EEUU), Medline, Embase (Elsevier), e Internet. La búsqueda de las citas bibliográficas sistemáticas de publicaciones científicas se hizo a través de la “Red de Información Científica Automatizada” (INCA).

También se ha utilizado el “International Standard Book Number” (ISBN), en español, Número Estándar Internacional de Libros, para identificar la referencia de libros o publicaciones monográficas que contengan el ISBN; y el “International Standard Serial Number” (ISSN), en español, Número Internacional Normalizado de Publicaciones Periódicas para las publicaciones periódicas en revistas.

Algunas referencias, sobre todo, las referidas a la historia, se han consultado en la Literatura Gris (literatura invisible). La búsqueda se ha realizado a través del “System for Information on Grey Literature in Europe” (SIGLE), y de la “European Association for Grey Literature Exploitation” (EAGLE).

### Estilo Vancouver

Las referencias bibliográficas, se han elaborado según las reglas para las publicaciones de manuscritos en el ámbito de las Ciencias de la Salud, recomendadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), Vancouver (Canadá), 1978.

Requisitos de uniformidad para manuscritos en Ciencias de la Salud.

<https://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>

## **5. RESULTADOS**

---

## 5. RESULTADOS

### 5.1 INCIDENCIA DE EVENTOS AORTICOS

#### 5.1.1 Datos demográficos

La edad media en la primera visita y al finalizar el seguimiento fue  $28,4 \pm 14,5$  y  $34,3 \pm 14,6$  años, respectivamente ( Fig 37).

Inicialmente el 47.3% estaban recibiendo tratamiento médico específico, incrementándose hasta el 76.2% durante el seguimiento. Los fármacos administrados fueron, mayoritariamente, betabloqueantes, losartán o combinación de ambos.

Aunque actualmente se realiza estudio genético a todo paciente con sospecha de SM remitidos a las consultas de la Unidad de Marfan (independientemente del cumplimiento de los criterios diagnósticos de Gante), en los primeros años sólo se realizaron en casos dudosos ya que los costes de dicho estudio no los soportaba el Sistema Público de Salud. El estudio genético en los últimos 293 pacientes evidenció una mutación en el gen FBN1 en el 97% y la mutación en el gen TGFBR1/2 en el resto.

Los diámetros aórticos medios a nivel de los senos de Valsalva en la primera consulta fueron de  $37.1 \pm 6.6$  mm. Las características clínicas y de las pruebas diagnósticas son representadas en la Tabla 22 y 23.

El seguimiento medio fue  $5.9 \pm 2.5$  años (mediana, 6.1 años, (4,4 - 7,7)).

Se obtuvo un seguimiento completo de la sucesivas consultas, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas y exitus de todos los pacientes.

Fig 37. Edad de la población en la primera visita y en el último seguimiento

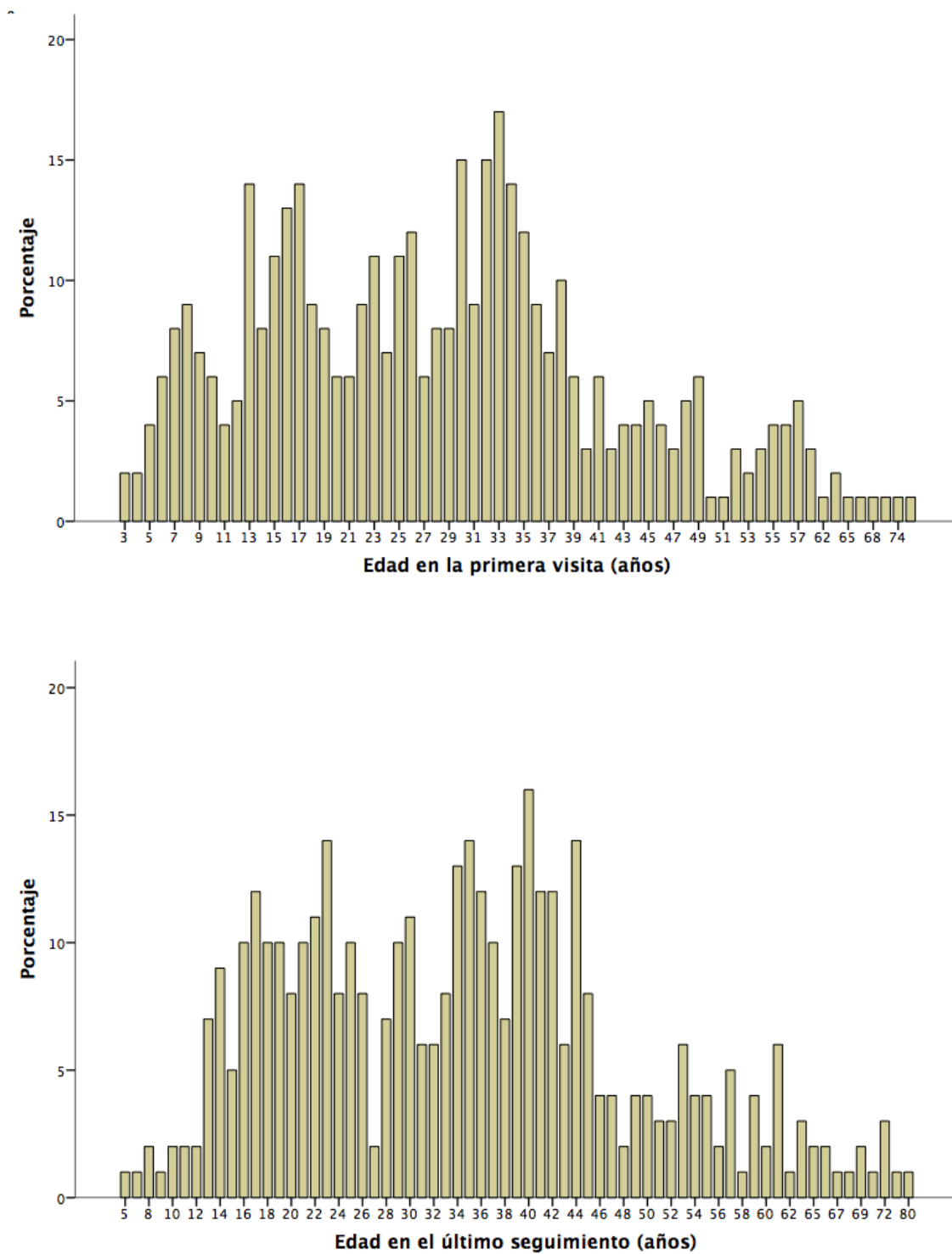




Tabla 22. Características clínicas de la población a estudio en la 1ª Consulta

	Pacientes (n:406)
Sexo	
- Mujer, n (%)	237 (58,4%)
- Hombre, n (%)	169 (41,6%)
Edad (años)	28,4 $\pm$ 14,5
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1,8 $\pm$ 0,4
Tratamiento médico previo, n (%)	
- Betabloqueante	114 (28,1)
- Losartán	59 (14,5)
- Combinación	12 (3)
- Otros fármacos antihipertensivos	7 (1,7)
- No	214 (52,7)
Tratamiento médico tras 1º Consulta, n (%)	
- Betabloqueante	139 (34,2)
- Losartán	146 (36,0)
- Combinación	18 (4,5)
- Otros fármacos antihipertensivos	6 (1,5)
- No	97 (23,8)
Cirugía cardíaca no aórtica previa, n (%)	
- Mitral	7 (1,7)
- Otras	0 (0)
Subluxación de cristalino, n (%)	
- Si	183 (45,1)
- No	223 (54,9)
Antecedentes familiares, n (%)	
- Si	261 (64,3)
- No	145 (35,7)
Estudio Genético, n (%)	
- Si	293 (72,2)
- No	112 (27,8)
Tipo de mutación, n (%)	
- FBN1	284 (70)
- TGFBR1	6 (1,5)
- TGFBR2	3 (0,7)

Tabla 23. Características ecocardiográficas o AngioTC/RM de la población a estudio en la 1ª Consulta

	Pacientes (n:406)
Fracción de eyección ventricular izquierda, n (%)	393 (96,7)
- > 50 %	13 (3,2)
- < 50 %	
DTDVI (mm)	49,5 ±7,1
DTSVI (mm)	31,0± 6,1
Diámetros TSVI (mm)	21,9 ±3,6
Diámetros Senos de Valsalva (mm)	37,1 ±6,6
Diámetros aorta ascendente (mm)	28,5± 6,3
Diámetro arco aórtico (mm)	22,2± 5,0
Diámetro aorta descendente (mm)	17,2 ±5,2
Insuficiencia valvular aórtica, n (%)	
0	336 (82,8)
1	49 (12,1)
2	15 (3,7)
3	2 (0,5)
4	4 (1,0)
Válvula aórtica bicúspide, n (%)	
- Si	19 (4,7)
- No	387 (95,3)
Prolapso mitral, n (%)	
- Si	177 (43,6)
- No	229 (56,4)
Prolapso tricúspide, n (%)	
- Si	29 (7,1)
- No	377 (92,9)
Foramen oval permeable, n(%)	
- Si	171 (42,1)
- No	235 (57,9)

### 5.1.2 Eventos Aórticos fatales durante el seguimiento

#### **Descripción de los eventos aórticos que causaron muerte durante el seguimiento:**

Siete pacientes fallecieron durante el tiempo de seguimiento:

1. Mujer de 31 años en seguimiento desde diciembre del año 2004. Fue sometida a cirugía de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular (técnica de David) asociando reparación mitral mediante anuloplastia y resección cuadrangular del velo posterior por insuficiencia mitral severa en febrero del año 2005. Falleció en enero del año 2012 por rotura de aneurisma abdominal con diámetro máximo de 47 mm (indexado  $29,7 \text{ mm/ m}^2$ ). La paciente recibía tratamiento betabloqueante (atenolol 100 mg/día) .

2. Varón de 67 años en seguimiento desde octubre del año 2004. Falleció de forma súbita en marzo del año 2015., sin realización de autopsia. Recibía tratamiento combinado de betabloqueante (100 mg/día) y losartán (50mg/día). El último estudio ecocardiográfico evidenció un diámetro aórtico de 48 mm (indexado  $20,9 \text{ mm/ m}^2$  ). El diámetro aórtico fue de 46 mm durante dos años y previamente de 45 mm durante 6 años.

3. Mujer de 54 años en seguimiento desde diciembre del año 2006 y fallecida por disección aórtica aguda tipo A en junio del año 2011. Su diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva era de 45 mm (indexado  $24,1 \text{ mm/ m}^2$  ) con valores previos estables de 43 mm.

Estuvo tratada inicialmente con betabloqueantes (atenolol 50 mg/día) y en los últimos 3 años con losartán (100 mg/día).

4. Varón de 31 años, en seguimiento desde mayo del año 2008, fallecido de forma súbita en marzo del año 2010. Su diámetro aórtico era de 50 mm (indexado,  $21,1 \text{ mm/ m}^2$  ). Previamente se le recomendó la cirugía aórtica que rechazó. Del mismo modo, el paciente desestimó recibir tratamiento médico específico.

5. Varón de 40 años, en seguimiento desde julio del año 2008 y fallecido por causa desconocida en abril del año 2010. El último estudio ecocardiográfico mostró un diámetro aórtico de 29 mm (indexado  $16,0 \text{ mm/ m}^2$ ). No recibía tratamiento médico específico.
6. Varón de 34 años, en seguimiento desde marzo del año 2012. Falleció por rotura de la raíz aórtica/aorta ascendente en octubre del año 2012. Su diámetro aórtico era de 42 mm (indexado,  $21,9 \text{ mm/ m}^2$ ). Desde la primera consulta recibió tratamiento betabloqueante (atenolol 100 mg/día).
7. Mujer de 42 años, en seguimiento desde junio del año 2013. Presentó una disección aórtica aguda tipo A en junio del año 2014, siendo sometida a cirugía emergente de sustitución de la raíz/aorta ascendente y válvula aórtica (técnica de Bentall) falleciendo en el postoperatorio inmediato por fracaso multiorgánico. Su diámetro aórtico era de 49 mm (indexado,  $31,4 \text{ mm/ m}^2$ ). Estaba en tratamiento con betabloqueante (atenolol 100 mg/día).

**Descripción de los eventos aórticos que precisaron cirugía emergente por disección aórtica aguda tipo A durante el seguimiento:**

1. Mujer de 57 años, en seguimiento durante cuatro años previos al episodio de disección. Estuvo tratada con betabloqueantes (atenolol 50 mg/día) y en los últimos 2 años se sustituyó por losartán (100 mg/día). Su diámetro de los senos Valsalva inicial fue de 40 mm con incremento progresivo hasta los 43 mm (indexado,  $29,2 \text{ mm/ m}^2$ ), en el momento de la disección en octubre del año 2013. Se realizó una sustitución de la raíz/aorta ascendente y valvular aórtica (técnica de Bentall).
2. Varón de 46 años, en seguimiento desde noviembre del año 2009. Desde la primera consulta presentaba un diámetro de los senos de Valsalva de 50 mm, recomendándose la intervención que

el paciente rechazó. Se pautó betabloqueantes (atenolol 50 mg/día) inicialmente y, posteriormente se sustituyó por losartán (100 mg/día). En junio del año 2011 presentó el episodio de disección realizándose una sustitución de la raíz/aorta ascendente y valvular aórtica (técnica de Bentall). Su diámetro aórtico era de 51 mm (indexado, 26,3 mm/ m<sup>2</sup> ).

3. Mujer de 40 años, en seguimiento desde abril del año 2010. Mantenía unos diámetros aórticos estables a nivel de los senos de Valsalva entre 40-42 mm e insuficiencia aórtica moderada. Se trató con losartán (100mg/día). En junio del año 2015 presentó el episodio de disección, siendo intervenida mediante sustitución de la raíz/aorta ascendente con reimplantación valvular aórtica (técnica de David). El diámetro aórtico en el momento de la disección era de 42 mm (indexado, 23,5 mm/ m<sup>2</sup> ).

4. Mujer de 36 años, en seguimiento durante tres años previos a la disección. El primer estudio ecocardiográfico evidenció un diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva de 36 mm. Se inició tratamiento con losartán (100 mg/día). En abril del año 2014 presentó un episodio de disección siendo sometida a sustitución de raíz/aorta ascendente y valvular aórtica (técnica de Bentall). El diámetro aórtico era de 39 mm (23,9 mm/ m<sup>2</sup> ).

- En total, 11 eventos aórticos fatales (muerte y disección aórtica aguda de la raíz /aorta ascendente), sucedieron durante el total de los 2195 pacientes/años del seguimiento completo. El riesgo medio anual de evento aórtico fatal fue del 0,5% en la población total (riesgo de muerte de 0.32% y riesgo de disección aórtica de 0.18%). El riesgo de evento fatal se redujo 0.4% cuando sólo considerábamos los pacientes con diámetros de los senos de Valsalva < 50 mm y 0,3 % si los diámetros eran < 45 mm.

### 5.1.3 Cirugía de la raíz aórtica/aorta ascendente electiva realizada durante el seguimiento

Durante el seguimiento, un total de 56 pacientes fueron intervenidos de forma electiva por aneurisma de la raíz/aorta ascendente. El diámetro medio de los senos de Valsalva y de la aorta ascendente en el momento de la cirugía fue de  $49,3 \pm 3,8$  mm y  $33,8 \pm 7,5$  mm, respectivamente.

Las técnicas quirúrgicas utilizadas fueron, a criterio del cirujano, la sustitución de la raíz/aorta ascendente con reimplantación valvular (técnica de David) en el 87,5% (49 pacientes, asociando reparación mitral en 5 de ellos), sustitución de la raíz/aorta ascendente y valvular aórtica (técnica de Bentall) en el 8,9% (5 pacientes) y sustitución de la aorta ascendente supracoronaria en el 3,6% (2 pacientes).

- En 33 pacientes (59%), la cirugía se realizó con diámetros aórticos  $\geq 50$  mm, según las recomendaciones de las guías de práctica clínica actuales.
  - 17 pacientes (30,4%) se intervinieron con diámetros entre 45 y 49 mm. Las indicaciones fueron por historia familiar de disección aórtica (n:12) , asociación de insuficiencia mitral severa (n:3) o insuficiencia aórtica severa (n:2).
  - Finalmente, 6 pacientes fueron operados con diámetros aórticos entre 40 y 44 mm; 2 pacientes por deseos gestacionales, 2 por elevada velocidad de crecimiento aórtico ( $> 0,5$  mm/año) y 1 por insuficiencia mitral severa.
- 
- En todos los pacientes intervenidos con diámetros aórticos  $< 50$  mm, se realizó la cirugía aórtica con reimplantación valvular (técnica de David).
  - No hubo mortalidad hospitalaria entre los pacintes intervenidos de forma electiva.

#### 5.1.4 Análisis del riesgo de eventos aórticos en función de los diámetros aórticos a nivel de los senos de Valsalva y aorta ascendente.

El riesgo anual de eventos aórticos fatales y totales fue calculado en función de los diámetros aórticos (Fig 38, Tabla 24). Dado que la cirugía fue indicada en gran parte de los pacientes con diámetros  $\geq 45 - 50$  mm, con sólo un reducido número de pacientes que retrasaron el momento de la intervención, los intervalos de confianza fueron más amplios para diámetros  $\geq 50$  mm a nivel de los senos de Valsalva y  $\geq 45$  mm a nivel de la aorta ascendente.

Fig 38. Riesgo de evento aórtico e intervalo de confianza del 95% en función de los diámetros aórticos a nivel de los senos de Valsalva ((A1) muerte y disección aórtica; (A2) cirugía aórtica, muerte o disección aórtica) y aorta ascendente (B1) muerte y disección aórtica; (B2) cirugía aórtica, muerte o disección aórtica).

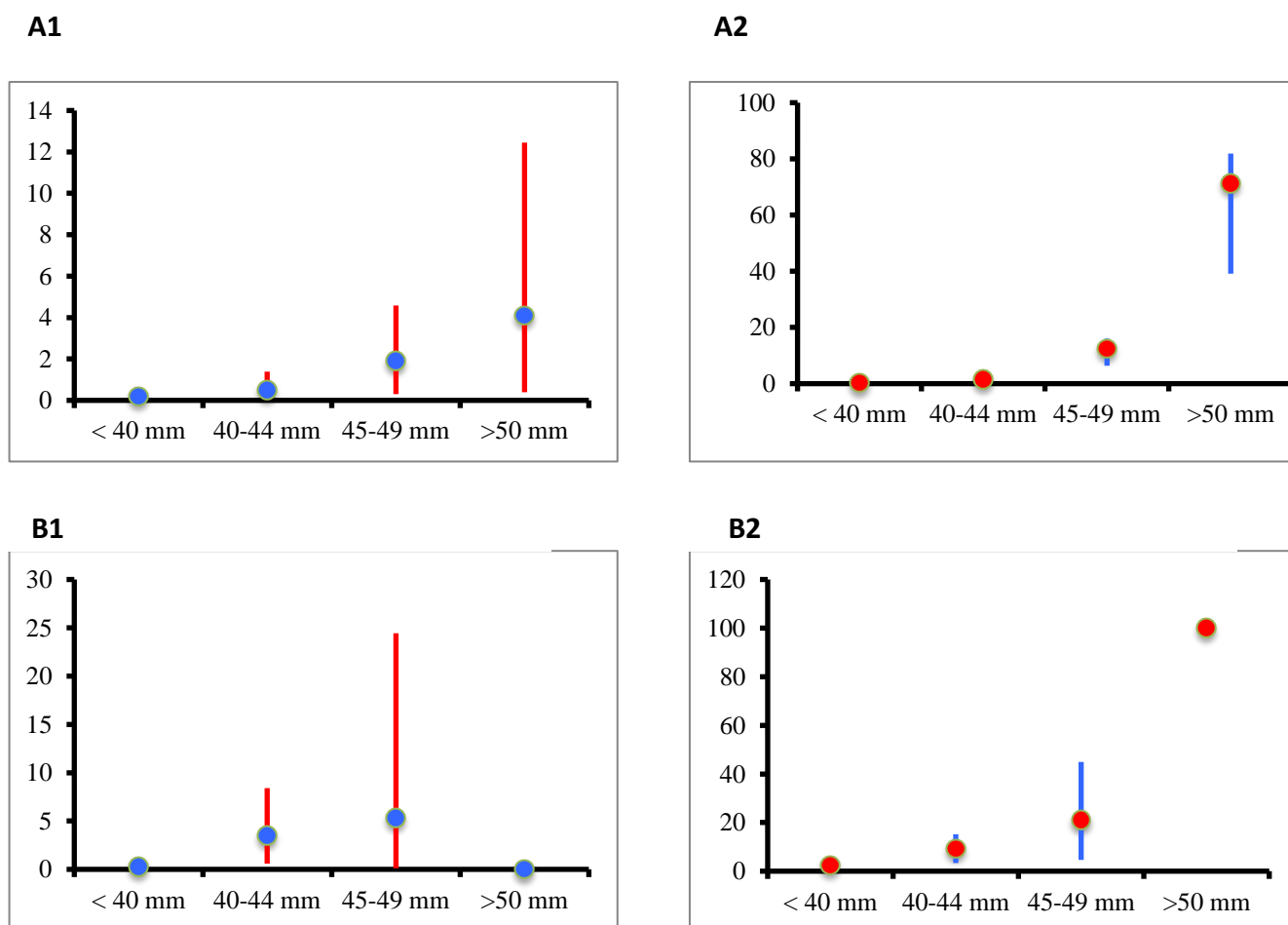


Tabla 24. Riesgo anual de Evento Aórtico en función de los diámetros máximos aórticos a nivel de los senos de Valsalva y aorta ascendente.

	Pacientes, n	Evento, n	Seguimiento, paciente/año	Riesgo Anual, % (IC 95%)
<b>Eventos aórticos fatales</b>				
Diámetros aórticos Senos de Valsalva (mm)				
< 40	188	3	1459	0,2 (0,03-0,50)
40-44	129	3	527	0,5 (0,1-1,38)
45-49	44	3	160	1,9 (0,3-4,58)
≥ 50	45	2	49	4,1 (0,4-12,45)
Diámetros aórticos Aorta Ascendente (mm)				
< 40	368	7	2088	0,3 (0,1-0,6)
40-44	26	3	86	3,5 (0,6-8,4)
45-49	9	1	19	5,3 (0,1-24,44)
≥ 50	3	0	2	0
<b>Eventos aórticos totales</b>				
Diámetros aórticos Senos de Valsalva (mm)				
< 40	188	4	1459	0,3 (0,06-0,6)
40-44	129	8	527	1,5 (0,5-2,5)
45-49	44	20	160	12,5 (6,4-16,1)
≥ 50	45	35	49	71,4 (39,1-81,9)
Diámetros aórticos Aorta Ascendente (mm)				
< 40	368	52	2088	2,5 (1,5-2,7)
40-44	26	8	86	9,3 (3,3-15,2)
45-49	9	4	19	21,0 (4,7-44,9)
≥ 50	3	3	2	100



La superficie corporal ( $m^2$ ), empleada en muchos nomogramas, puede modificar artificialmente el umbral quirúrgico. La corrección según la superficie corporal, fundamentalmente por la altura, permite que en sujetos de menor estatura (especialmente mujeres) pero con riesgo de eventos aórticos pueda indicarse la cirugía aún cuando sus diámetros estén más próximos a 45 que a 50 mm.

Dada las actuales recomendaciones de utilizar los diámetros aórticos ajustados por el área de la superficie corporal ( $mm/m^2$ ), también se calculó el riesgo de eventos aórticos según estos criterios.

Según los diámetros ajustados a nivel de los senos de Valsalva, el riesgo de eventos aórticos fue de 0.46%/año (IC 95%, 0.2–0.7) para  $< 20 mm/m^2$ , 3.3% (IC 95%, 1.3– 5.2) para 20-25  $mm/m^2$ , 8.05% (IC 95%, 5.3 –11.7) para 25-30  $mm/m^2$  y 8.7% (IC 95%, 3.4 –15.01) para  $> 30 mm/m^2$ . A nivel de la aorta ascendente, el riesgo de eventos aórticos fue de 2.52%/año (IC 95%, 0.2–4.1) para  $< 20 mm/m^2$ , 5.2% (IC 95%, 2.7– 8.3) para 20-25  $mm/m^2$ , 4.3% (IC 95%, 2.3 – 9.7) para 25-30  $mm/m^2$  y 11.4% (IC 95%, 6.46 –17.03) para  $> 30 mm/m^2$ .

El riesgo específico de eventos aórticos fatales (disección y muerte) a nivel de los senos de Valsalva fue de 0.12%/año (IC 95%, 0.00–0.29) para  $< 20 mm/m^2$ , 0.62% (IC 95%, 0.00– 0.74) para 20-25  $mm/m^2$ , 0.94% (IC 95%, 0.00 –1.3) para 25-30  $mm/m^2$  y 1.24% (IC 95%, 0.6 –3.3) para  $> 30 mm/m^2$ . A nivel de la aorta ascendente fue de 0.27%/año (IC 95%, 0.0–0.42) para  $< 20 mm/m^2$ , 1.74% (IC 95%, 0.0– 4.3) para 20-25  $mm/m^2$  y 1.44% (IC 95%, 0.6 –2.7) para 25-30  $mm/m^2$ .

Sin embargo, estos resultados deben analizarse con precaución ya que la indicación quirúrgica de toda la serie de pacientes se basó en los diámetros aórticos absolutos.

### 5.1.5 Otros procedimientos quirúrgicos asociados.

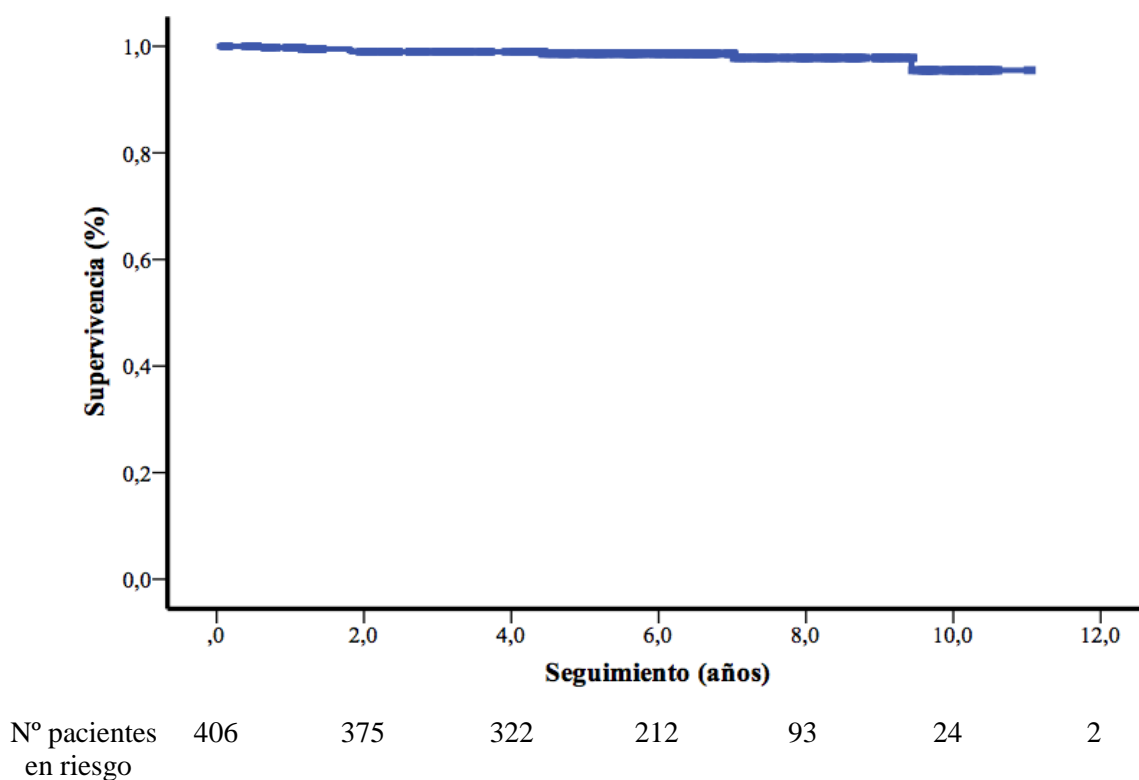
Cuatro pacientes fueron intervenidos de forma aislada por insuficiencia mitral severa (2 pacientes por desarrollo de síntomas y el resto por dilatación ventricular izquierda) realizándose reparación mitral mediante anuloplastia con anillo o banda (75%) y asociando implante de neocuerdas (25%).

Tres pacientes intervenidos de la raíz aórtica (técnica de David) presentaron, durante el seguimiento, disección aórtica aguda tipo B tratadas de forma conservadora y evidenciándose, en 2 de ellos, una dilatación anurismática progresiva, siendo operados de sustitución de la aorta torácica descendente. Además, tres pacientes presentaron insuficiencia aórtica severa sintomática tras cirugía de sustitución de la raíz aórtica con reimplantación valvular aórtica y precisaron sustitución valvular aórtica.

### 5.1.6 Supervivencia durante el seguimiento.

La supervivencia para la serie completa a 3, 5 y 10 años fue  $99 \pm 5\%$ ,  $98,6 \pm 6\%$  y  $95,5 \pm 2,5\%$ , respectivamente (Fig 39).

Fig 39. Curva de supervivencia del total de pacientes (n: 406).



## 5.2 CIRUGIA DE SUSTITUCION DE LA RAIZ AORTICA CON PRESERVACION VALVULAR MEDIANTE REIMPLANTACION (TECNICA DE DAVID).

El primer paciente fue intervenido el 09 de marzo del año 2004 y el último el 15 de junio del 2015. El seguimiento clínico y ecocardiográfico fue del 100% con un tiempo medio de  $4,6 \pm 3,1$  años.

El diámetro medio de los senos de Valsalva en el momento de la indicación quirúrgica fue de  $49,7 \pm 4,3$  mm con un 13,7% asociando insuficiencia aórtica significativa.

La tabla 25 y 26 describen las variables clínicas y ecocardiográficas preoperatorias.

**Tabla 25. Características clínicas de los pacientes estudiados.**

	<b>Pacientes (n: 132)</b>
Edad (años)	33,6 ± 12,5
Sexo	
Hombre, n (%)	91 (68,9)
Mujer, n (%)	41 (31,1)
Indicación quirúrgica	
Electiva, n (%)	128 (97)
Emergente, n (%)	4 (3)
Clase funcional (NYHA), n (%)	
I	122 (92,4)
II	9 (6,8)
III	1 (0,8)
IV	0 (0)
Disección aórtica aguda tipo A, n (%)	4 (3)
Diabetes Mellitus, n (%)	6 (4,5)
Hipertensión arterial, n (%)	27 (20,5)
Dislipemia, n (%)	10 (7,6)

**Table 26. Características ecocardiográficas preoperatorias de los pacientes estudiados.**

	<b>Pacientes (n:132)</b>
FEVI, n (%)	
55%	124 (93,9)
35-55%	8 (6,1)
35%	0 (0)
Diámetro VI, n (%)	
Normal	115 (87,1)
Moderadamente dilatado	15 (11,4)
Severamente dilatado	2 (1,5)
Válvula aórtica bicúspide, n (%)	5 (3,8)
Insuficiencia aórtica, n (%)	
0	94 (71,1)
1	20 (15,2)
2	14 (10,6)
3	3 (2,3)
4	1 (0,8)
Tipo jet regurgitante, n (%)	
Central	128 (97)
Excéntrico	4 (3)
Diámetro anillo aórtico (mm)	27,5 ± 2,7
Diámetro Senos de Valsalva (mm)	49,7 ± 4,3
Diámetro Aorta ascendente (mm)	30,7 ± 8,4
Insuficiencia mitral > 2, n (%)	15 (11,4)

Cuatro pacientes fueron intervenidos de forma emergente por disección aórtica aguda tipo A y el resto de forma electiva.

La técnica de reimplantación valvular aórtica David tipo I fue empleada en 33 pacientes (con un injerto de dacrón recto en 25 y con el injerto de Valsalva en 8) y la técnica de David V con la modificación de Stanford, utilizando dos injertos de dacrón rectos de diferentes diámetros, en el resto de pacientes. La unión ventriculo-arterial (anillo aórtico) fue reducido a 22-24 mm en todos los pacientes.

Se realizó ETE intraoperatoria, tras finalizar la circulación extracorpórea, para valorar la función valvular aórtica en todos los casos.

La presencia de prolapso valvular, tras la reimplantación de la válvula aórtica, fue corregida en 33 pacientes (25.1%), aplicando técnicas de plicatura o resección de los bordes libres, asociando anuloplastia subcomisural en 7 pacientes (todos ellos con diámetros de anillo aórtico  $\geq 24$  mm).

En el 20.5 % de los pacientes se realizaron otros procedimientos durante la cirugía de la raíz aórtica, siendo la reparación mitral, el más frecuente (15/27, 55,5%).

Las características operatorias aparecen descritas en la (Tabla 27).

**Tabla 27. Características operatorias de los pacientes estudiados.**

	<b>Pacientes (n:132)</b>
Tipo de reimplantación valvular (técnica de David), n (%)	25 (18,9)
Tipo I (injerto de dacrón recto)	8 (6,1)
Tipo I (injerto de dacrón de Valsalva)	99 (75)
Tipo V-modificación de Stanford	
Reparación valvular aórtica, n (%)	
Ninguna	99 (74,9)
Plicatura	31 (23,5)
Resección triangular	2 (1,6)
Anuloplastia subcomisural, n (%)	7 (5,3)
Diámetro injerto de dacrón anillo aórtico (mm)	23 ± 0,6
Diámetro injerto de dacrón Senos de Valsalva (mm)	32 (2)
Diámetro injerto de dacrón aorta ascendente (mm)	26 (2)
Tiempo circulación extracorporeal (min)	141,4 ± 34,2
Tiempo de isquemia miocárdica (min)	122 ± 27,3
Insuficiencia aórtica postoperatoria, n (%)	
Ausente o trivial	128 (97)
Ligera	4 (3)
Altura velos aórticos (cm)	0,9 ± 0,16
Prolapso velos aórticos, n (%)	9 (6,8)
Coaptación baja (altura efectiva ≤ 7 mm), n (%)	17 (12,9)
Reentrada en circulación extracorpórea para revisión, n (%)	4 (3)
Otros procedimientos quirúrgicos asociados, n (%)	
Reparación mitral	15 (11,4)
Reparación tricúspide	4 (3)
Cierre comunicación interauricular	4 (3)
Sustitución arco aórtico	3 (2,3)
Cierre de foramen oval permeable	1 (0,8)

### 5.2.1 Estudio durante el postoperatorio inmediato

No hubo mortalidad hospitalaria.

Seis pacientes precisaron reintervención por sangrado en el postoperatorio, tres pacientes presentaron infarto de miocardio perioperatorio (por elevación de troponinas y presencia de onda Q en el electrocardiograma, sin hallazgos angiográficos en la coronariografía postoperatoria y función ventricular izquierda conservada por ecocardiografía en el momento del alta),

17 pacientes desarrollaron fibrilación auricular transitoria postoperatoria y un paciente requirió el implante de un marcapasos definitivo por bloqueo auriculo-ventricular completo.

No hubo otras complicaciones relevantes perioperatorias.

El tiempo mediano de estancia hospitalaria fue de 6 (5-7) días.

### 5.2.2 Análisis de la morbilidad ocurrida durante el seguimiento.

Hubo 2 fallecidos durante el seguimiento (2/132, 1,5%):

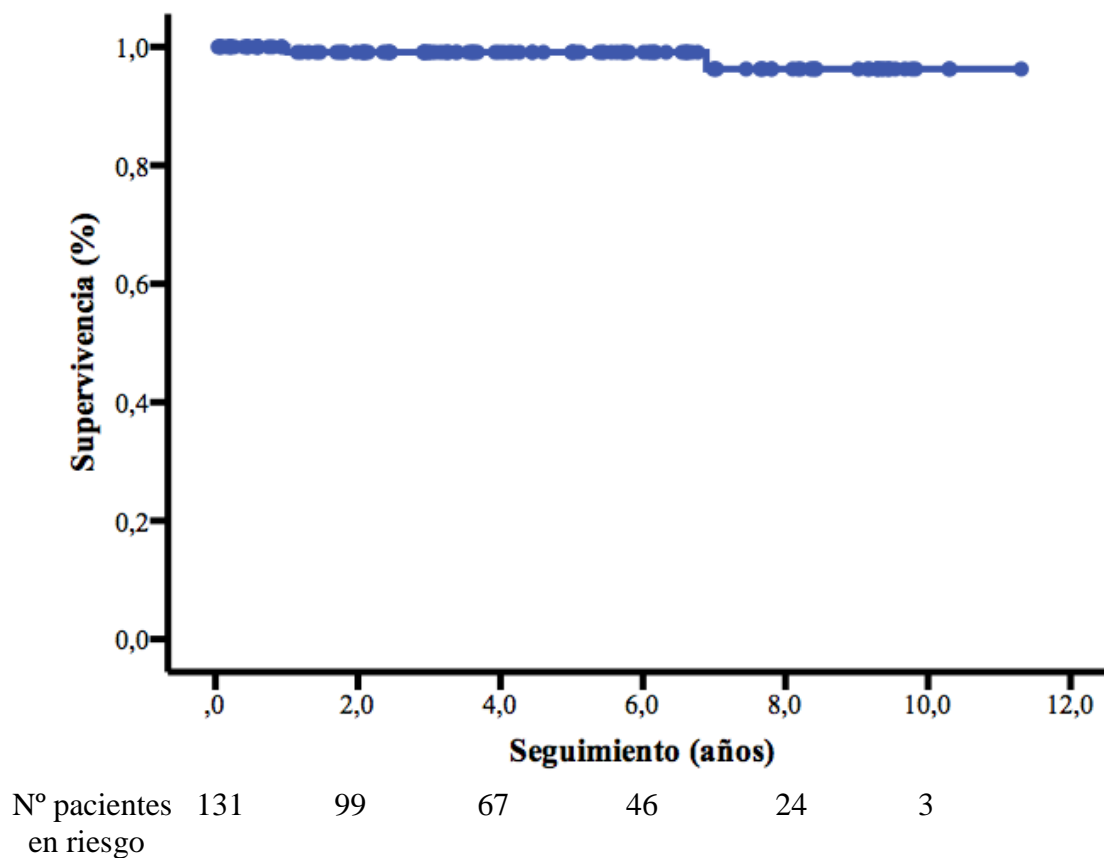
1. Mujer de 31 años sometida a cirugía de sustitución de raíz aórtica con preservación valvular (técnica de David) asociando reparación mitral mediante anuloplastia y resección cuadrangular del velo posterior por insuficiencia mitral severa en febrero del año 2005. Falleció en enero del año 2012 por rotura de aneurisma abdominal con diámetro máximo de 47 mm (indexado 29,7 mm/ m<sup>2</sup>).
2. Varón de 56 años intervenido a cirugía de sustitución de raíz aórtica con preservación valvular (técnica de David) en junio del año 2004. Falleció en junio del 2005 por sepsis de origen respiratorio en paciente con enfermedad obstructiva crónica secundaria a una cifoescoliosis severa.

Previo a la intervención quirúrgica, el 59,8% de los pacientes seguían tratamiento médico con betabloqueantes, losartán o combinación de ambos fármacos y se pautó, tras la intervención, a todos los pacientes, consiguiendo una adherencia al mismo del 88,6% de los pacientes.

La supervivencia a 1, 5 y 10 años fue del 100%, 99,1± 0,9% y 96,3 ±2,9%, respectivamente.

(Fig 40). La tasa de mortalidad a 10 años fue 3,7 ± 1,8% (Tabla 28).

Fig 40. Curva de supervivencia de los pacientes (n: 132).



Durante el seguimiento, tres pacientes presentaron disección aórtica tipo B (inicialmente fueron tratados de forma conservadora, precisando posteriormente, en dos casos, cirugía de sustitución de la aorta torácica descendente por dilatación progresiva) y 1 paciente sufrió un accidente cerebrovascular transitorio, secundario a fibrilación auricular paroxística, sin secuelas neurológicas posteriores.

No hubo endocarditis durante el periodo de seguimiento.



El 97% (128/132) de los pacientes no precisaron anticoagulación y la indicación de esta anticoagulación fue por implante de prótesis aórtica mecánica en 3 pacientes reoperados por insuficiencia aórtica severa durante el seguimiento y por episodio de accidente cerebrovascular transitorio por fibrilación auricular paroxística en 1 paciente.

Al finalizar el seguimiento, el 97% de los pacientes presentaban una clase funcional normal (NYHA I/IV) y el resto referían disnea de grandes esfuerzos (NYHA II/IV).

### 5.2.3 Insuficiencia aórtica significativa durante el seguimiento.

En el ecocardiograma realizado intraoperatoriamente se evidenciaron, tras la reimplantación valvular aórtica, 4 pacientes con IAo moderada que precisaron nueva entrada en circulación extracorpórea para su reparación. Finalmente, al alta, 4 pacientes presentaban IAo ligera y el resto insuficiencia trivial o sin insuficiencia.

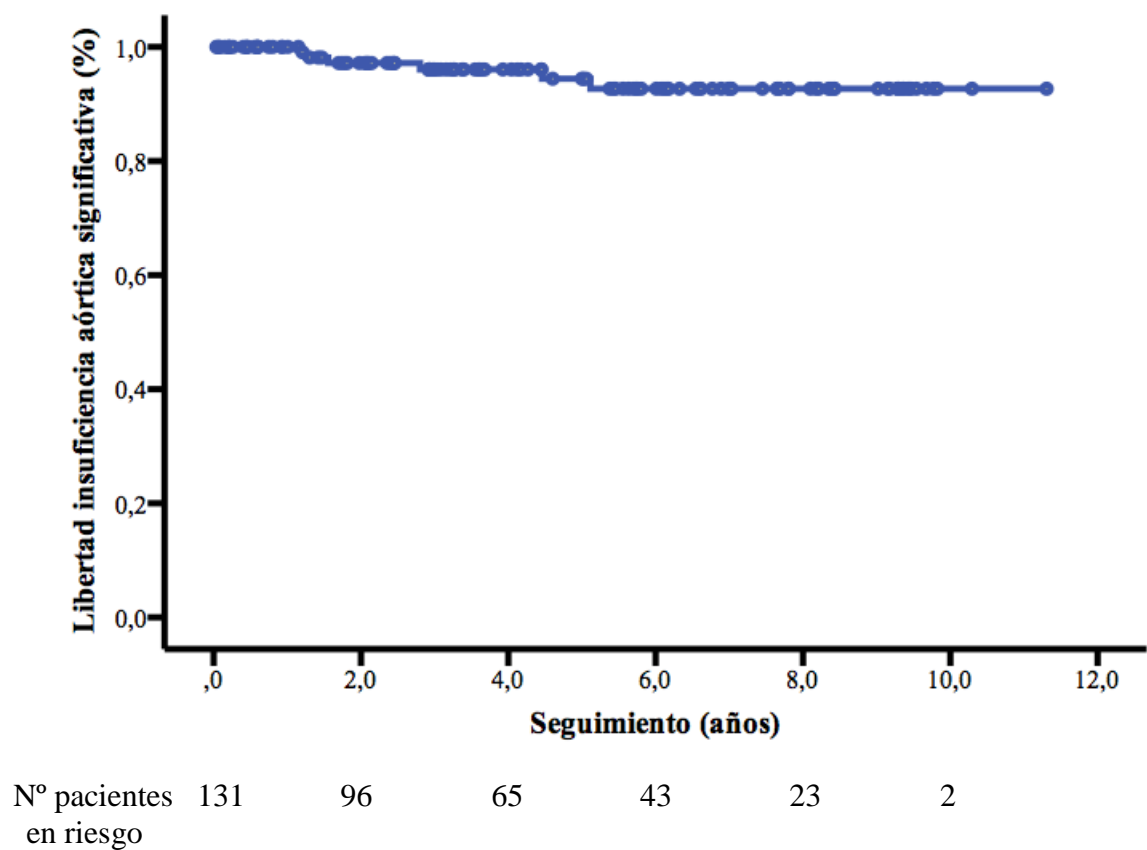
En función de los determinantes ecocardiográficos postoperatorios de riesgo de recurrencia de IAo al alta hospitalaria, 9 (6,8%) pacientes mostraron un prolapso de un velo aórtico, 17 (12,9%) presentaron una altura efectiva de coaptación  $\leq 7$  mm y 67 (50,8%) tuvieron un diámetro del anillo preoperatorio  $>27$  mm (figura 1).

Durante el seguimiento 6 pacientes (4,6%) desarrollaron IAo moderada o severa (3 de los cuales fueron reintervenidos), 12 pacientes (9,1%) presentaron IAo ligera y el resto IAo trivial o sin IAo (86,4%)..

Los pacientes libres de IAo significativa (IAo  $\geq 2$ ) a 1, 5 y 10 años fueron del  $99,1 \pm 0,9\%$ ,  $94,4 \pm 2,5\%$  y  $92,7 \pm 3,0\%$ , respectivamente (Fig 41). La tasa de IAo residual  $\geq 2$  a 10 años fue de  $7,3 \pm 3,0\%$ . (Tabla 28).

Durante el seguimiento, el 18% (3/17) de los pacientes con una altura efectiva de coaptación  $\leq 7\text{mm}$  postoperatoria presentaron IAo significativa y fue el único predictor de IAo significativa postoperatoria (HR: 1,9,  $p$ : 0,02).

Figura 41. Curva de libertad de IAo significativa de los pacientes (n: 132).



#### 5.2.4 Reoperación durante el seguimiento

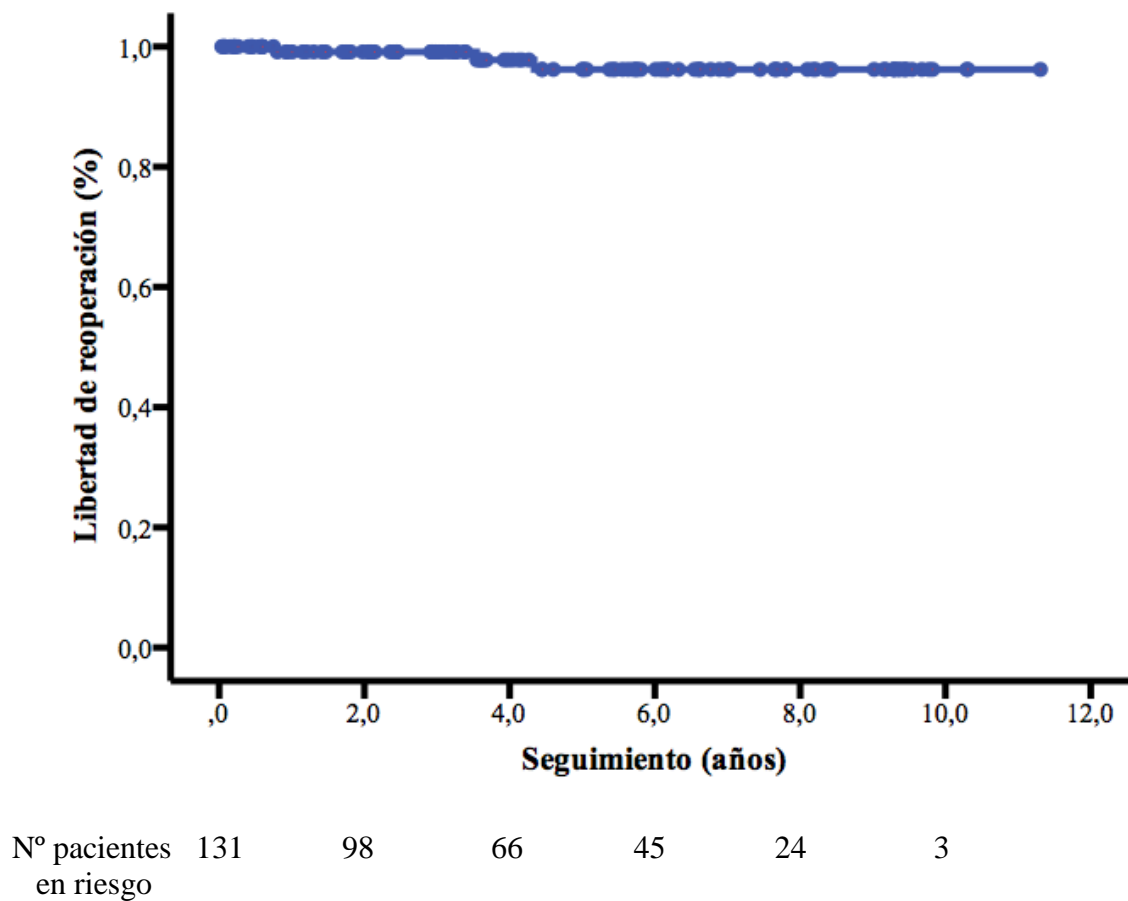
Tres pacientes precisaron reoperación sobre la raíz aórtica previamente intervenida: un paciente

por IAo severa sintomática y dos por IAo severa asintomática pero con progresiva dilatación ventricular izquierda.

Todos los pacientes fueron sometidos a sustitución valvular aórtica por prótesis aórtica mecánica con evolución postoperatoria sin complicaciones.

La pacientes libres de reoperación a 1, 5 y 10 años fueron del  $99,1 \pm 0,9\%$ ,  $96,2 \pm 2,2\%$  y  $96,2 \pm 2,2\%$ , respectivamente (Fig 42). La tasa de reoperación de la raíz aórtica a 10 años fue  $3,8 \pm 1,7\%$  (Tabla28)

Fig 42. Curva de libertad de reoperación de los pacientes (n: 132).



Adicionalmente durante el tiempo de seguimiento tres pacientes presentaron disección aórtica tipo B. Dos de estos pacientes, tratados inicialmente de forma conservadora y debido a la dilatación progresiva, fueron operados de sustitución de la aorta torácica descendente.

Sólo un paciente de estos 3, no seguía por decisión propia, ningún tratamiento con betabloqueantes y/o losartán o fármaco antihipertensivo cuando presentó la disección aórtica.

Los pacientes libres de disección aórtica a 1, 5 y 10 años fue del 0%,  $98,1 \pm 1,3\%$  y  $83,6 \pm 2,3\%$ , respectivamente. La tasa de disección aórtica a 10 años fue de  $16,4 \pm 2,3\%$ . (Tabla 28).

Tabla 28. Estimaciones Kaplan- Meier de la población a estudio (n: 132).

Tiempo	Tasa de Mortalidad	Tasa de Reoperación	Tasa de IAo significativa	Tasa de Disección
1 año	0 (0)	$0,9 \pm 0,1$ (1)	$0,9 \pm 0,1$ (1)	0 (0)
5 años	$0,9 \pm 0,1$ (1)	$3,8 \pm 1,7$ (3)	$5,6 \pm 2,3$ (5)	$1,9 \pm 1,3$ (2)
10 años	$3,7 \pm 1,8$ (2)	$3,8 \pm 1,7$ (3)	$7,3 \pm 3,0$ (6)	$16,4 \pm 2,3$ (3)

Valores son media  $\pm$  desviación típica (n eventos).

## 6. DISCUSION

---

***“Me lo contaron y lo olvidé;  
lo vi y lo entendí;  
lo hice y lo aprendí”.***

CONFUCIO

## 6. DISCUSION

### 6.1 INCIDENCIA DE EVENTOS AORTICOS EN EL SM

Existen muy pocos datos disponibles sobre la verdadera incidencia de eventos aórticos en la población con SM<sup>4,191</sup>.

Diferentes autores han evidenciado la asociación de la dilatación progresiva de los senos de Valsalva, la hipertensión arterial, la ausencia de tratamiento betabloqueante/losartán, la práctica de deportes de competición y la presencia de una historia familiar de enfermedad cardiovascular con un incremento del riesgo de rotura o disección aórtica en el SM<sup>10,133,192-195</sup>.

Gott et al<sup>10</sup> publicaron los resultados quirúrgicos de un estudio multicéntrico en 675 pacientes con SM con un diámetro medio de la raíz aórtica de 68 mm. La mortalidad hospitalaria en la cirugía electiva fue del 1.5%, incrementándose hasta el 11,7% en la cirugía emergente por disección aórtica. Los autores concluyeron que debido a que casi la mitad de las disecciones aórticas (46%) sucedieron con diámetros aórticos  $\leq 65$  mm y a la reducida mortalidad de la cirugía electiva, se debería recomendar la intervención profiláctica con diámetros aórticos entre 55 - 60 mm. Sin embargo, este trabajo sólo incluyó pacientes operados, sin poder conocer la verdadera incidencia de eventos aórticos y con qué diámetros se producen en la población con SM que no fueron intervenidos.

Las actuales guías de práctica clínica sobre el tratamiento de la patología de la aorta están basadas en estudios observacionales y en el consenso de la opinión de expertos<sup>5,11,122,125,126</sup>.

Coady et al<sup>196</sup>. analizaron una serie de 230 pacientes con aneurismas de la aorta torácica durante 11 años y objetivaron un riesgo de rotura 8,8 veces más elevado entre los pacientes con diámetros  $> 60$  mm versus diámetros  $< 50$  mm.

Los datos del Centro de Enfermedad de la Aorta Torácica de Yale publicaron la serie más numerosa de aneurismas de la aorta torácica con más de 1000 pacientes con un seguimiento de 20 años. Hallaron que la mortalidad global y la incidencia de eventos aórticos (rotura, disección y/o muerte) era reducida cuando el diámetro máximo fue  $< 60$  mm<sup>6-8</sup>. El riesgo anual de rotura o disección fue del 2% en aneurismas con diámetros entre 40-49 mm, incrementándose al 3% con diámetros entre 50-59 mm y del 6,9% en aneurismas  $\geq 60$  mm.

El riesgo combinado de rotura, disección o muerte fue del 6,5% en los aneurismas con diámetros de 50-59 mm y del 14,1% con diámetros  $\geq 60$  mm.

La supervivencia a 5 años en los pacientes con aneurismas  $> 60$  mm fue del 56% (Fig 43 y 44)<sup>8</sup>.

Fig 43. Curva de supervivencia en función del diámetro aórtico inicial ( $p < .0045$ ).

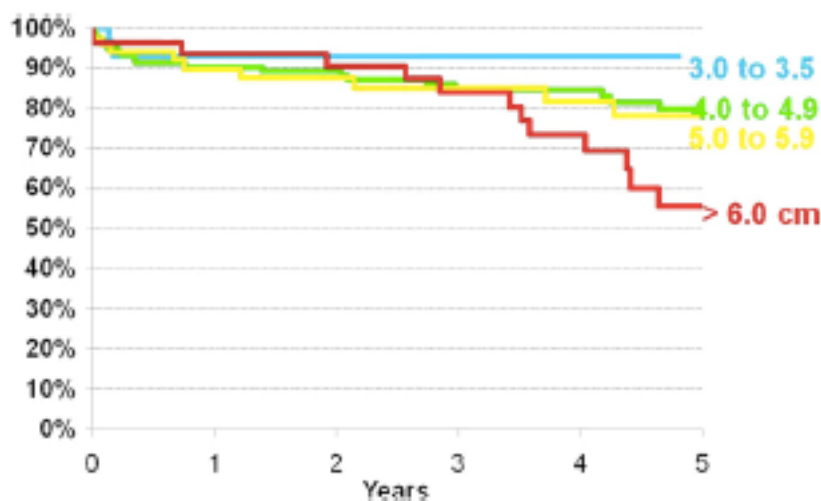
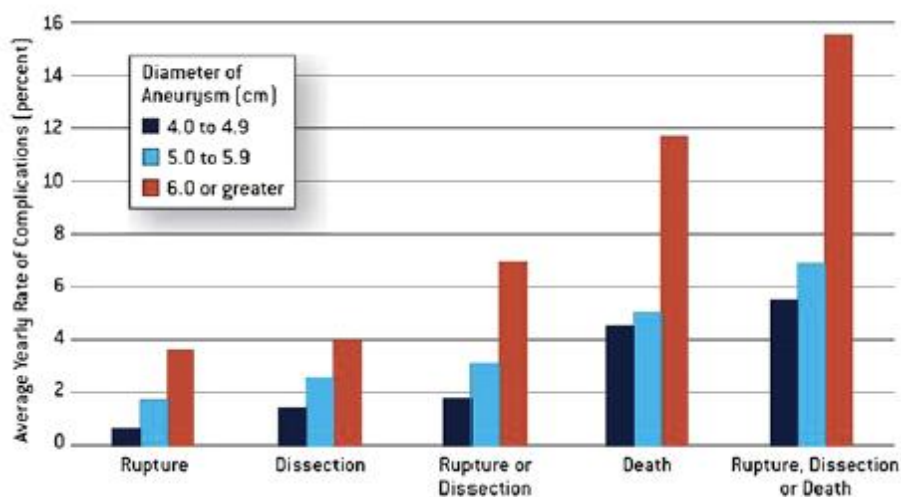


Fig 44. La incidencia de rotura, disección y/o muerte se incrementa con aneurismas con diámetros  $\geq 6$  cm.



En base a estos resultados, y dado que la rotura y/o disección ocurrió, mayoritariamente, con diámetros de la aorta ascendente  $\geq 60$  mm, muchos eventos aórticos podrían prevenirse programando la cirugía con diámetros menores. Por ello, los autores recomendaron la intervención quirúrgica electiva en los aneurismas de la aorta ascendente con diámetros  $\geq 55$  mm.

En esta serie, el SM fue identificado como factor predictor independiente de rotura o disección y los autores aconsejaron la cirugía preventiva con diámetros  $\geq 50$  mm en estos pacientes. Adicionalmente, en los casos de un aumento de la velocidad de crecimiento aórtico anual y/o la presencia de historia familiar de enfermedad cardiovascular, se consideró apropiado reducir el umbral de la indicación quirúrgica a diámetros  $\geq 45$  mm.

Estas recomendaciones son, fundamentalmente, la base actual de las guías de tratamiento de los aneurismas de la raíz/aorta ascendente.

Pero, pese al cumplimiento de estas indicaciones, la disección aórtica (DAo) aguda puede ocurrir con diámetros aórticos más reducidos. Según el Registro Internacional de DAo aguda (IRAD), el 60% de los pacientes que presentaron una DAo lo hicieron con unos diámetros aórticos  $< 55$  mm y el 40% con diámetros  $< 50$  mm<sup>9</sup>. Esto pone de manifiesto que la dilatación aórtica es sólo uno de los múltiples factores que intervienen en la fisiopatología de la DAo aguda.

De hecho, en nuestra serie, 5 de los 6 pacientes que presentaron DAo aguda tenían unos diámetros de la raíz aórtica  $< 5$  cm.

Hay que señalar que los resultados de este registro presentan un sesgo de selección, ya que se limitaron a pacientes que habían presentado la DAo, desconociendo el número de pacientes con diámetros aórticos similares y que no desarrollaron dicha complicación.

En cualquier caso, la estimación de este número es extremadamente compleja, porque en la



mayoría de los pacientes, los aneurismas aórticos progresan de forma silente, impidiendo su diagnóstico y tratamiento precoz e incrementando el riesgo de DAo o muerte.

En el SM, debido a su naturaleza genética y hereditaria y la posibilidad de realizar un screening familiar, sería potencialmente más factible el reconocimiento precoz de la mayoría de los individuos afectados. Por ello, teóricamente, podría ser más sencillo evaluar el riesgo real de eventos aórticos en esta población que en los pacientes con aneurismas aórticos de otras causas.

Sin embargo, debido a la baja incidencia de esta enfermedad y a la ausencia de publicaciones de grandes series, las recomendaciones actuales de tratamiento de la patología aórtica en el SM se basan en cohortes de pacientes con aneurismas de aorta torácica de diferentes etiologías, lo que da lugar a una importante incertidumbre <sup>5,11,122</sup>. En todos los grandes registros publicados de pacientes con aneurismas de aorta torácica, el porcentaje de pacientes incluidos con SM no superó el 10% del total de las series a estudio.

El conocimiento de estos datos es fundamental, ya que la incidencia de eventos aórticos en el SM puede ocurrir con diferentes diámetros aórticos al de otras patologías<sup>9</sup>.

Además, debido a las grandes diferencias de peso y altura entre cada paciente, se debería analizar el riesgo de eventos aórticos en función de los diámetros aórticos ajustados por superficie corporal. Davies et al<sup>7</sup>, publicaron normogramas que permiten predecir el riesgo aórtico (rotura, disección o muerte) basado en la superficie corporal y el diámetro aórtico. Los autores estratificaron el riesgo aórtico en ligero (4%/año) con diámetros ajustados de  $< 27,5 \text{ mm/m}^2$ , moderado (8%/año) entre  $27,5 - 42,4 \text{ mm/m}^2$  y severo (20%/año) con diámetros ajustados  $> 42,5 \text{ mm/m}^2$ . En nuestra serie, el riesgo específico de eventos aórticos fatales (disección y

muerte) fue de 0.12%/año para diámetros aórticos ajustados  $< 20 \text{ mm/m}^2$ , 0,62% para 20-25  $\text{mm/m}^2$ , 0,94% para 25-30  $\text{mm/m}^2$  y 1,24% (IC 95%, 0,6 –3,3) para  $> 30 \text{ mm/m}^2$ . Es preciso señalar que los datos de nuestra serie observacional fueron obtenidos de forma retrospectiva y la indicación de la cirugía electiva se realizó en base a diámetros aórticos absolutos.

Jondeau et al<sup>4</sup>, publicaron la primera, y hasta la fecha, única serie de pacientes con SM valorados antes de la aparición de eventos aórticos y seguidos durante 7 años con el objetivo de determinar la incidencia de complicaciones aórticas. Estimaron el riesgo anual de muerte, disección o cirugía aórtica en función de los diámetros aórticos (a nivel de los senos de Valsalva, Fig 45)<sup>4</sup>. El riesgo anual de muerte o disección global fue de 0.17% (0.12% para el evento muerte y 0.05% para disección aórtica). Cuando se consideraron únicamente los pacientes con diámetros aórticos  $< 50 \text{ mm}$ , el riesgo anual de muerte o disección fue de 0.05%.

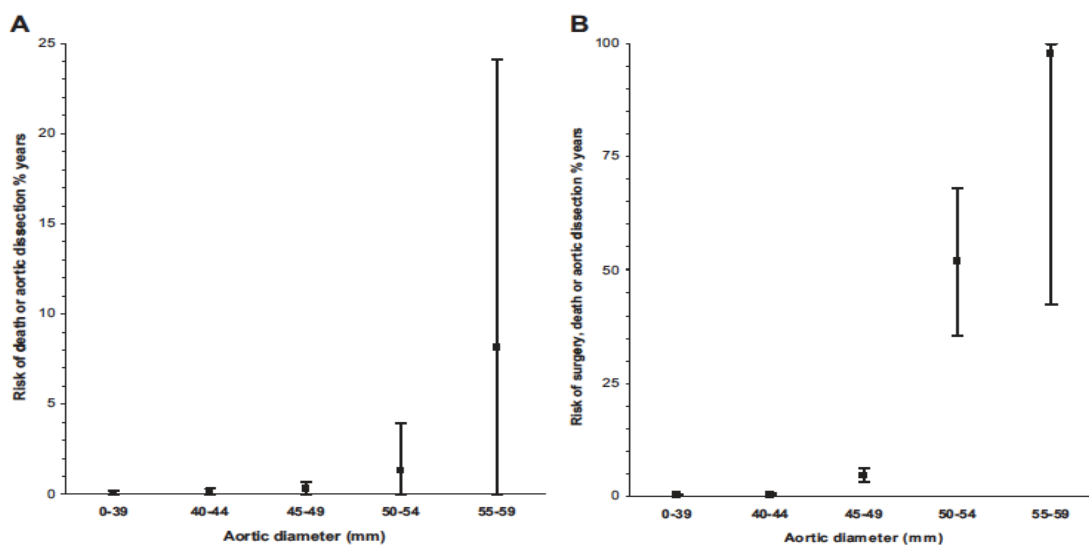


Fig 45. Incidencia de eventos en función del diámetro aórtico a nivel de los senos de Valsalva: (A) Muerte o disección aórtica y (B) Cirugía aórtica, muerte o disección aórtica.

Estos autores concluyeron que, en los pacientes con SM, el riesgo de eventos aórticos es reducido con diámetros aórticos entre 45-50 mm y además que parecía razonable mantener la indicación quirúrgica con diámetros  $\geq 50$  mm.

El objetivo principal de nuestro trabajo fue estimar la incidencia de eventos aórticos en una cohorte de pacientes con SM seguidos en Unidades específicas, cuando se aplican las recomendaciones actuales de prevención y tratamiento (administración sistemática de betabloqueantes y/o losartán, limitación relativa de actividad física y deportiva, controles ecocardiográficos periódicos y cirugía profiláctica de la raíz aórtica con diámetros absolutos  $\geq 50$  mm)<sup>99</sup>.

Con la adherencia a estas recomendaciones, el principal hallazgo fue la reducida incidencia de eventos aórticos fatales (7 éxitus y 4 DAo agudas tipo A ) en el total de los 406 pacientes a estudio, durante un seguimiento de 6 años. El riesgo anual fue de 0,5 %. Este riesgo se incrementó en función del aumento de los diámetros aórticos (0,2%/año con diámetros  $< 40$  mm, 0,5%/año entre 40-44 mm, 1,9%/año entre 45-49 mm y 4,1% con diámetros  $\geq 50$  mm.

En resumen, el riesgo se cuadruplicó con diámetros entre 45-49 mm y se octuplicó con diámetros  $\geq 50$  mm.

Sin embargo resulta destacable que, pese al estrecho manejo y seguimiento de estos pacientes y la reducida incidencia de eventos aórticos observada, el riesgo anual de disección aórtica fue de 0.18%. Este riesgo es muy superior a la incidencia de la DAo en la población general, estimada en 0,006 %/año<sup>5</sup>, enfatizando la importancia de un seguimiento y tratamiento específico en los pacientes con SM.

En concordancia con la metodología de nuestro estudio, Jondeau et al<sup>4</sup>, realizaron un seguimiento de pacientes desde una Unidad de SM, aplicando igualmente las actuales recomendaciones de prevención y tratamiento. En ambos trabajos, los pacientes recibieron tratamiento farmacológico preventivo en porcentaje similar ( $\approx 82\%$ ) y fueron sometidos a cirugía profiláctica electiva con diámetros aórticos  $\geq 50$  mm. Sin embargo, resulta destacable el menor riesgo de eventos aórticos fatales observado por estos autores (0,17%/año global y específicamente 0.09%/año con diámetros aórticos  $< 40$  mm, 0.3% entre 45 a 49 mm y 1.33% con diámetros  $\geq 50$  mm). La pérdida de 15 pacientes durante el seguimiento y la exclusión de otros 5 que fallecieron o presentaron disección aórtica, porque habían rechazado previamente la cirugía profiláctica, en este trabajo pudo haber limitado la incidencia de eventos aórticos, y esto explica en parte, las diferencias con respecto a nuestro estudio.

En general, la prevención de eventos aórticos, especialmente la DAAo, es extremadamente importante. El IRAD, estimó una mortalidad precoz sin cirugía del 50% a las 48 horas y 95% al mes y tras cirugía emergente del 22-25%<sup>197</sup>. Además, se ha demostrado que la presencia de disección aórtica crónica residual es un predictor independiente de mortalidad durante el seguimiento<sup>198</sup>.

Estos riesgos a corto y largo plazo deben compararse con el riesgo de la cirugía aórtica electiva, con mortalidades tan reducidas como del 1,5-2,5% en centros experimentados<sup>10,15,188,197,199,200</sup>.

En nuestra cohorte de pacientes, un total de 6 pacientes presentaron DAAo aguda tipo A, de los cuales cinco fueron intervenidos y dos fallecieron (uno en el postoperatorio inmediato por fracaso multiorgánico y otro falleció sin llegar a intervenir). La mortalidad global fue del 33% y, del 20% en los pacientes intervenidos.

En cambio, no hubo mortalidad entre los pacientes intervenidos de forma electiva (el 41% de los cuales presentaban unos diámetros aórticos  $< 50$  mm).

Por ello, pese a las limitaciones de este estudio observacional, y dada la tendencia evidenciada de aparición de la DAo con diámetros aórticos  $< 50$  mm y, en base a nuestros resultados, con un incremento significativo del riesgo de eventos aórticos a partir de diámetros aórticos  $> 44$  mm y los excelentes resultados obtenidos con la cirugía profiláctica, parece razonable sugerir la cirugía programada a todos los pacientes con SM con diámetros aórticos  $\geq 45$  mm

Aunque el riesgo de eventos aórticos parece estar relacionado con los diámetros de aórticos, en el presente trabajo no se pudo analizar la importancia de otros posibles factores de riesgo por dos razones fundamentalmente:

1. Se aplicaron las lecciones derivadas de estudios anteriores a nuestra población: tratamiento precoz con betabloqueantes/losartán, evitar la participación en deportes intensos y la indicación quirúrgica electiva con diámetros aórticos  $\geq 50$  mm, o por debajo de este umbral, si se documenta un incremento de la velocidad de crecimiento durante el seguimiento o presencia de historia familiar de disección aórtica.

Como resultado, se evidenció una reducida incidencia de eventos aórticos, lo cual aportó una potencia estadística insuficiente para poder determinar posibles predictores independientes de eventos aórticos fatales.

2. En el presente estudio, únicamente se incluyeron pacientes con diagnóstico de SM y que fueron valorados en nuestra consulta antes de la aparición de eventos aórticos y evaluados periódicamente. Por lo tanto, los resultados pueden diferir de la historia natural de pacientes con SM que no se beneficiaron de esa atención.

Sin embargo, desde una perspectiva práctica, nuestros datos reflejan la importancia y el impacto clínico de la atención médica de estos pacientes en Unidades específicas del SM. Mediante controles periódicos y siguiendo las recomendaciones actuales de diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta en el SM, se consigue una reducida incidencia de eventos aórticos fatales.

A este respecto, destacar que la atención centralizada de nuestros pacientes permitió incrementar la administración del tratamiento farmacológico específico del 47,3% inicial, hasta el 76,2% durante el seguimiento.

Para optimizar la eficacia asistencial actual en estos pacientes es imperativo el diagnóstico precoz, con la ayuda de un screening familiar sistemático y la realización de estudio genético en todos los pacientes. Esto permitirá a una mayor población la posibilidad de beneficiarse de este tipo de recomendaciones.

Debido a que la dilatación aórtica es sólo una de las múltiples manifestaciones de la fragilidad vascular de esta conectivopatía, las actuales investigaciones se centran en nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas para retrasar la dilatación aórtica e indicar la cirugía profiláctica precozmente en función de las características biomecánicas de la aorta y el estudio de biomarcadores.

## **Líneas actuales de investigación diagnósticas y terapéuticas en el SM**

### Alternativas futuras en el tratamiento farmacológico

Existe evidencia científica preliminar que sugiere que la doxiciclina (inhibidor no específico de las metaloproteinasas de la matriz extracelular, MMP-2 y MMP-9), podría atenuar el crecimiento de la raíz aórtica en un modelo de ratón de SM<sup>201</sup>.

Las estatinas, por ejemplo, pravastatina, inhiben MMPs en el nivel post-traducciona, con lo que podrían afectar el crecimiento de la raíz aórtica en SM. Las estatinas parecen ser similares al losartán en la atenuación de dilatación de la raíz aórtica en un modelo murino de síndrome de Marfan. Este medicamento puede ser clínicamente útil ya que es relativamente bien tolerado para su administración a largo plazo <sup>202</sup>.

Además de estos, en fase experimental se encuentran diversos fármacos, entre los que se encuentra el Resveratrol. El resveratrol (un polifenol en la piel de las uvas rojas) reduce la senescencia vascular (estado de división celular discontinuada) mediante la inhibición de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), reduciendo el estrés oxidativo. Existen datos en modelos experimentales, que demuestran que el resveratrol tiene un efecto protector sobre la integridad de la elastina, lo que retrasaría la dilatación de la aorta en pacientes con SM <sup>203</sup>.

#### Parámetros biomecánicos y propiedades elásticas de la aorta torácica.

En la actualidad se utilizan distintas técnicas de imagen no invasivas para valorar la rigidez aórtica en función de la velocidad de la onda pulsátil y el índice de distensibilidad aórtica <sup>204-206</sup>.

La velocidad de la onda pulsátil es la distancia recorrida por una onda de pulso arterial en un segmento aórtico en función del tiempo y la distensibilidad como el ratio entre la máxima área sistólica y mínima área diastólica de un segmento aórtico.

Baumgartner y cols <sup>207,208</sup>, determinaron las propiedades elásticas de la aorta a partir de diferentes medidas del diámetro aórtico a lo largo del ciclo cardíaco por ecocardiografía transtorácica. De este modo compararon el comportamiento elástico en 19 pacientes con SM frente a 19 controles sanos. Sus resultados mostraron una menor distensibilidad y una mayor velocidad de la onda pulsátil en los pacientes con SM. Recientemente, Teixido-Tura et al <sup>209</sup>, analizaron mediante RM

la distensibilidad y la velocidad de la onda de pulso en 80 pacientes con SM sin dilatación aórtica comparados con pacientes-control. Los pacientes con SM presentaban significativamente una menor distensibilidad aórtica ( $2.6 \pm 2.1$  vs.  $6.2 \pm 3.7 \text{ mm Hg}^{-1} \cdot 10^{-3}$ ) y una mayor velocidad de la onda de pulso ( $6.1 \pm 3.0$  vs.  $4.7 \pm 1.5 \text{ m/s}$ ) comparada con los controles. Además se observó que si bien la distensibilidad era menor pese a la ausencia de dilatación aórtica, sólo ante el progresivo crecimiento aórtico se incrementaba la velocidad de la onda de pulso.

La aplicación clínica de la valoración de la rigidez aórtica y su relación con la aparición de eventos aórticos permitirá diagnosticar y tratar precozmente a los pacientes de riesgo.

### Biomarcadores

La existencia de biomarcadores que pudieran predecir el riesgo de rotura o disección aórtica antes de su aparición, tendrían una relevante importancia clínica, mejorando el pronóstico de estos pacientes.

Investigaciones previas han puesto en evidencia que el aumento de los niveles de TGF- $\beta$  y de diferentes metaloproteasas<sup>210</sup> se asociaban con un incremento del riesgo aórtico. Sin embargo, estos hallazgos no han podido trasladarse a la práctica clínica, y por lo tanto, todavía se necesita encontrar biomarcadores con alto valor predictivo de riesgo aórtico en el SM.

La matriz extracelular (MEC) es un factor determinante en la enfermedad aneurismática aórtica, ya que las alteraciones intrínsecas de la matriz están asociadas a la formación y progresión de la dilatación aórtica. El hallazgo histopatológico típico observado en la aorta de los pacientes con SM es la degeneración quística de la media, que se caracteriza por una profunda alteración de la organización laminar de las fibras elásticas, junto con la acumulación de proteoglicanos y colágeno<sup>211</sup>. A este respecto, varias evidencias en la literatura han señalado un papel significativo del colágeno entrecruzado, como un factor importante en la formación y progresión de los aneurismas aórticos<sup>212-215</sup>. Busnadiego et al<sup>216</sup> demostraron que el tejido aórtico de los pacientes



con SM presentan acumulación y entrecruzamiento de colágeno. Este entrecruzamiento del colágeno es un proceso complejo iniciado por la acción enzimática de los miembros de la familia lisil-oxidasa (LOX)<sup>217</sup>. Esta familia de enzimas, está compuesta por cinco isoformas (LOX, y LOX-like 1 a 4), secretadas extracelularmente para remodelar la MEC<sup>218</sup>. La expresión de las enzimas de la familia LOX, (LOX y LOX-L1) están incrementadas en la aorta de los pacientes con SM y están asociadas con la acumulación de fibras de colágeno entrecruzado. La administración de un medicamento para inhibir la actividad enzimática de las enzimas LOX (beta-aminopropionitrilo) a ratones con SM bloqueó el depósito de colágeno, y se asoció con un incremento de la debilidad de la fibra elástica y con la inducción de una dilatación aórtica rápidamente progresiva<sup>216</sup>.

El colágeno entrecruzado se ha demostrado como altamente resistente a la degradación por metaloproteasas de la matriz<sup>219</sup>. Por lo tanto, los productos de degradación de colágeno estarán inversamente correlacionados con el entrecruzamiento del colágeno.

Actualmente está en desarrollo un proyecto de investigación por nuestro grupo con la hipótesis que, conociendo el papel desempeñado por las enzimas lisil-oxidasa y el entrecruzamiento del colágeno en la formación y progresión de los aneurismas aórticos en el SM, la cuantificación de los niveles de enzima LOX y de los productos de degradación del colágeno (índice inverso del entrecruzamiento del colágeno), podrá determinar el comportamiento aneurismático en los pacientes con SM. Unos niveles altos pueden indicar la estabilidad aórtica, mientras que los niveles bajos pueden asociarse a un aumento de la tasa de progresión de la dilatación aórtica.

Sobre la base de esta hipótesis, la expresión/actividad de LOX y del entrecruzamiento del colágeno podrán ser unos biomarcadores útiles en la evaluación de estimación del riesgo de rotura aórtica en pacientes con SM.

## **6.2 CIRUGIA DE SUSTITUCION DE LA RAIZ AORTICA CON PRESERVACION VALVULAR**

Antes del inicio de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, la supervivencia de los pacientes con SM estaba considerablemente limitada por la rotura o disección aórtica a edades muy tempranas <sup>220</sup>.

La sustitución de la raíz aórtica mediante la interposición de una prótesis tubular valvulada (técnica de Bentall- De Bono<sup>179</sup>) cambió radicalmente el pronóstico de estos pacientes. Mediante esta técnica pueden implantarse prótesis mecánicas, biológicas u homoinjertos<sup>10</sup> con unos excelentes resultados y ha sido durante muchos años, el tratamiento estándar de los aneurismas de la raíz aórtica.

Sin embargo, existen complicaciones inherentes al uso de prótesis valvulares, basada entre otras, en el riesgo de la anticoagulación oral con las prótesis mecánicas y en el deterioro estructural con necesidad de reoperación con la prótesis biológicas y los homoinjertos:

- Los pacientes portadores de prótesis mecánicas presentan un riesgo permanente y acumulativo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos que acaba siendo muy considerable. La incidencia anual de complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas debidas a la anticoagulación crónica se estiman en un 3-4% paciente/año<sup>11,12</sup>. En los seguimientos de más duración se registra hasta un 39% de pacientes con alguna complicación grave a los 14 años.

Además, la cirugía en estos pacientes se plantea a unas edades tempranas, pudiendo precisar en el transcurso de su vida otras cirugías, necesidad de anticoagulación crónica

con una limitación importante en su calidad de vida, y en las mujeres se suma la dificultad que puede suponer el manejo de un posible embarazo.

- Los pacientes portadores de prótesis biológicas presentan, en las series más numerosas y de mayor seguimiento publicadas (>15 años), un riesgo de deterioro estructural con necesidad de reoperación variable según las diferentes bioprótesis comercializadas pero aproximadamente del 60 % en < 65 años y del 20-25% en > 65 años <sup>11,12</sup>.

Por este motivo, a finales de los años 80 surgieron las técnicas de sustitución de la raíz aórtica con preservación valvular mediante reimplantación (técnica de David<sup>13</sup>) o remodelado valvular (técnica de Yacoub<sup>14</sup>) para evitar los inconvenientes derivados de las prótesis mecánicas e intentar conseguir una durabilidad y libertad de reoperación superiores a las prótesis biológicas.

El presente estudio valora los resultados a corto y largo plazo de la técnica de preservación valvular aórtica mediante reimplantación (técnica de David) en una población con SM.

El número de eventos adversos observados fue escaso, limitando el análisis estadístico, pero confirmando la seguridad y eficacia de esta técnica.

Diferentes autores en centros experimentados han publicado una mortalidad hospitalaria muy reducida con estas técnicas (< 2%) <sup>16,183,221,222</sup>. En nuestra serie a estudio no hubo mortalidad hospitalaria.

Observamos una tasa de mortalidad a 10 años del 3,7%, similar a la población general ajustada por edad y sexo y mucho mas baja que la publicada en los pacientes tratados mediante sustitución por un injerto valvulado protésico<sup>10,222</sup>. En una serie de 271 pacientes con SM del

Hospital Johns Hopkins tratados mayoritariamente mediante técnica de Bentall con prótesis valvular mecánica, la tasa de mortalidad a 15 años fue aproximadamente del 24%<sup>222</sup>. Gott et al publicaron los resultados de una serie multicéntrica de 675 pacientes con SM intervenidos mediante la técnica de Bentall<sup>10</sup>. La tasa de mortalidad a 10 años en esta serie fue del 25%..

Aunque conocer la morbilidad inicial es importante, el aspecto fundamental en todas las técnicas de preservación valvular aórtica, es analizar la funcionalidad de la válvula aórtica y la ausencia de reoperación a medio y largo plazo.

En un metaanálisis realizado por Benedetto et al.<sup>223</sup> compararon 972 pacientes con SM intervenidos mediante la técnica de Bentall y 413 sometidos a técnicas de preservación de valvular aórtica. La probabilidad de reoperación fue 4 veces más frecuente tras la preservación valvular (1,3% / año vs. 0,3% / año). Del mismo modo, Coselli et al, en un estudio prospectivo y multicéntrico analizaron en una población con SM, 239 con preservación valvular aórtica y 77 con técnica de Bentall. En el primer año, la supervivencia fue similar, aunque el 7% de los pacientes con preservación valvular presentaban insuficiencia aórtica moderada<sup>224</sup>.

En la población objeto de este estudio la tasa de insuficiencia aórtica significativa ( $\geq 2$ ) y reoperación a 10 años de la cirugía de preservación valvular aórtica fue 7,3% y 3,8%, respectivamente.

Estos resultados contrastan con la elevada tasa de insuficiencia aórtica significativa y reoperación postoperatoria descrita por las series previamente mencionadas, enfatizando la necesidad de centralizar los pacientes candidatos a cirugía de preservación valvular aórtica.

En los centros con gran experiencia en este tipo de procedimientos, como la Cleveland Clinic, Johns Hopkins Hospital y la Universidad de Stanford, la libertad de reoperación publicada está por encima del 90% a 10 años<sup>16,183,221</sup>.

Además, existía cierta controversia en cuanto a la durabilidad valvular aórtica en ciertas condiciones específicas como el SM y la válvula aórtica bicúspide, y algunos autores han objetivado mayores índices de reoperación en estos subgrupos de pacientes<sup>225-228</sup>. Shrestha et al<sup>225</sup> presentó los resultados a largo plazo en 126 pacientes (20.6% con MS y 4.0% con válvula bicúspide) sometidos a la técnica de David y determinaron al SM como posible predictor de reoperación y mortalidad global.

Sin embargo, en la experiencia con las técnicas de preservación valvular aórtica con mayor tiempo de seguimiento, David et al<sup>15</sup>, presentaron los resultados de 371 pacientes desde el año 1988 hasta el 2010. Se realizó la técnica de reimplantación en 296 pacientes (35.5% con SM). La libertad de insuficiencia aórtica significativa y reoperación a 18 años fue de  $78\pm4.8\%$  y  $94.8\pm2.0\%$ , respectivamente. No se evidenciaron predictores de disfunción valvular aórtica postoperatoria.

Kari et al<sup>229</sup>, describió los resultados de un estudio multicéntrico alemán con 1015 pacientes (174 tenían el síndrome de Marfan y el 16% eran bicúspides) sometidos a cirugía de preservación valvular aórtica comparada con población general ajustada por sexo y edad. El seguimiento medio fue de  $5.2 \pm 3.9$  años. La supervivencia y libertad de reoperación a 8 años fue del 90%, sin diferencias entre válvulas trivalvas, bicúspides o Marfan, comparable a la población general.

Del mismo modo, el grupo de Stanford<sup>16</sup> analizó los resultados a medio plazo para diferentes tipos de anatomía valvular aórtica con o sin conectivopatía asociada. Incluyeron 233 pacientes

(40% con SM y 27% con válvula aórtica bicúspide), sometidos a cirugía de reimplantación valvular aórtica (técnica de David), y no pudieron relacionar una determinada anatomía o la presencia de conectivopatía con una mayor insuficiencia aórtica postoperatoria o necesidad de reoperación. La libertad de reoperación e insuficiencia significativa residual a 10 años fue 92.2 y 96.1%, respectivamente.

Nuestros resultados a 5 años en los primeros 120 pacientes en los que se realizó reimplantación valvular aórtica (42,5% con SM), mostraron una libertad de reoperación e insuficiencia aórtica significativa del 99% y 96%, respectivamente <sup>187</sup>.

Otros autores han demostrado también estos buenos resultados tanto en válvulas trivalvas como bicúspides, con una libertad de reoperación e insuficiencia aórtica significativa a 10 años de 92% y 96%, respectivamente <sup>229</sup>.

Incluso en situaciones emergentes, como en la disección aórtica aguda, pueden aplicarse estas técnicas de preservación valvular aórtica con muy baja morbilidad <sup>230</sup>. En nuestra experiencia, cuatro pacientes con disección aórtica aguda fueron sometidos a la técnica de David sin precisar reintervención ni presentar IAO significativa durante el seguimiento.

Por lo tanto, la evidencia científica actual apoya la realización de las técnicas de preservación valvular de forma segura en los pacientes con SM y las potenciales complicaciones derivadas de la presencia de la fibrinilopatía ha sido desestimada por diferentes autores <sup>15,16,223,230</sup>.

El grupo de Toronto publicó recientemente una serie específica de pacientes con SM sometidos a técnicas de preservación valvular aórtica con unos excelentes resultados a largo plazo<sup>171</sup> (Tabla 29).

Tabla 29. Estimaciones Kaplan-Meier. AI: insuficiencia aórtica  $\geq 2$ .

Time	Rate of Death	Rate of Reoperation	Rate of Dissection	Rate of AI
5 yrs	2.24 $\pm$ 1.28 (3)	0.74 $\pm$ 0.73 (1)	12.76 $\pm$ 2.90 (18)	1.65 $\pm$ 1.16 (2)
10 yrs	3.56 $\pm$ 1.82 (4)	3.18 $\pm$ 1.86 (3)	16.51 $\pm$ 3.44 (21)	4.14 $\pm$ 2.07 (4)
15 yrs	6.79 $\pm$ 2.86 (6)	4.91 $\pm$ 2.50 (4)	16.51 $\pm$ 3.44 (21)	7.97 $\pm$ 3.33 (6)

En cuanto a los tipos de procedimientos de preservación valvular, en nuestra serie únicamente se realizaron técnicas de reimplantación, mayoritariamente la técnica descrita por Miller et al<sup>186</sup> (técnica de David V-modificación de Stanford).

En concordancia con el grupo de Stanford <sup>16,186</sup>, consideramos que la confección de unos neosenos de Valsalva mejora el funcionamiento, reduce el estrés de los velos aórticos y permite una apertura y cierre más fisiológico, lo cual, en teoría, podría incrementar la durabilidad valvular. Aplicando la modificación en la técnica de David descrita por Demers et al <sup>186</sup>, resulta más sencillo la implantación de la válvula aórtica en un injerto de dacrón de mayor diámetro y permite modificar cualquier componente de la raíz aórtica (adaptando el tamaño anular, la altura de las comisuras y el diámetro de la union sinotubular) en cada caso. Esto no sería posible utilizando un injerto de dacrón preformado porque la altura apropiada de las comisuras no siempre coincide con las proporcionadas por dicho injerto. Esta técnica también permite un adecuado ajuste entre el injerto distal y la aorta nativa en la anastomosis distal, lo cual es un concepto muy importante, especialmente en pacientes con SM con un diámetro significativamente reducido de la aorta ascendente distal.

Por estas razones, la técnica de reimplantación valvular aórtica aporta una adecuada estabilización de la raíz aórtica, lo cual puede reducir el desarrollo de insuficiencia aórtica postoperatoria.

En contraste, la técnica de remodelado clásica, al no actuar sobre el anillo aórtico, éste puede dilatarse progresivamente tras la intervención y generar IAO<sup>231</sup>. La asociación de una anuloplastia aórtica puede reducir el riesgo de dilatación anular y algunos autores han publicado buenos resultados a medio-largo con este procedimiento<sup>184,232</sup>.

Globalmente, el reimplante valvular aórtico (técnica de David) se asoció con mejores resultados que la técnica de remodelación en diferentes series y metaanálisis<sup>171, 223</sup>.

De hecho, las últimas guías publicadas por la Society of Thoracic Surgeons<sup>233</sup>, recomiendan evitar el remodelado valvular aórtico en pacientes con conectivopatías. Por ello, la técnica de reimplantación es, actualmente, el procedimiento utilizado en la mayoría de centros experimentados en el tratamiento quirúrgico del SM.

En nuestra experiencia, la reimplantación, especialmente la técnica David V-modificación de Stanford es un procedimiento relativamente sencillo, reproducible y es capaz de estabilizar simultáneamente todos los componentes de la raíz aórtica.

La presencia de IAO preoperatoria en los pacientes con aneurisma de raíz aórtica no es infrecuente, y aunque la técnica de reimplantación es capaz de normalizar los diferentes componentes de la raíz aórtica, en determinadas ocasiones, se precisa actuar específicamente sobre la propia válvula aórtica para conseguir una adecuada coaptación valvular. En nuestra serie, un 25,1% de nuestros pacientes necesitaron técnicas de reparación de la propia válvula aórtica durante la cirugía de preservación valvular.

Por ello, es necesario un análisis detallado del ecocardiograma pre- e intraoperatorio para determinar la etiología de la insuficiencia para su adecuada corrección. Esto es fundamental tanto para la corrección inicial como para asegurar una óptima durabilidad a largo plazo.



Varios autores han determinado la presencia de un prolapso valvular, dilatación anular y una reducida altura efectiva de coaptación de los velos, como las causas más frecuentes de recidiva precoz y tardía de insuficiencia aórtica significativa postoperatoria<sup>107-111</sup>.

Al igual que en la raíz aórtica normal, los velos, tras la reimplantación, deben coaptar simétricamente y con una altura efectiva  $\geq 8$  mm sobre el plano anular<sup>234</sup>.

En una serie de pacientes sometidos a reimplantación valvular aórtica, la presencia postoperatoria de una altura efectiva  $\geq 9$  mm no se asoció IAo a medio plazo, a diferencia de los pacientes con una altura efectiva  $\leq 6$  mm que desarrollaron IAo severa. El análisis multivariante demostró que una altura efectiva  $> 9$  mm es un excelente predictor de buenos resultados hemodinámicos y que la normalización de la altura efectiva permite con gran probabilidad una óptima función valvular a medio-largo plazo<sup>235</sup>.

Kunihara et al<sup>109</sup> analizó un total de 430 pacientes sometidos a cirugía de preservación valvular con seguimiento ecocardiográfico de 10 años. La libertad de IAo  $\geq 2$  y reoperación fue  $85.0\% \pm 2.5\%$  y  $89.3\% \pm 2.5\%$  a 10 años. Los autores identificaron como predictores independientes de insuficiencia aórtica significativa y reoperación a largo plazo al diámetro anular aórtico  $> 28$  mm y una altura efectiva  $< 9$  mm.

Hanke et al<sup>227</sup> evidenciaron en 191 pacientes sometidos a preservación valvular aórtica (remodelación en 108, reimplantación en 83) que la dilatación anular preoperatoria también parece favorecer el desarrollo de IAo tardía tras la cirugía de remodelación. Nuestro grupo<sup>236</sup> publicó recientemente en 150 pacientes el impacto del diámetro del anillo aórtico preoperatorio ( $> \text{ó} < 28$  mm) sobre la durabilidad de la válvula y no encontramos diferencias entre ambos grupos.

En nuestra experiencia, el único predictor de IAO significativa postoperatoria que se ha evidenciado fue la altura efectiva de coaptación  $\leq 7\text{mm}$ , aunque, debido al reducido número de casos, no hubo asociación estadística con el riesgo de reoperación.

Por tanto, queda evidente la importancia crucial de asegurar intraoperatoriamente, tras la reimplantación valvular aórtica, una óptima geometría de la raíz aórtica con una adecuada altura efectiva de coaptación, para reducir el riesgo de desarrollo de prolapso valvular y la consiguiente insuficiencia aórtica a medio-largo plazo.

Aunque la aplicación de estas técnicas de preservación valvular han mejorado el pronóstico vital de los pacientes con SM, la supervivencia tardía continua siendo más reducida que la población general, en gran parte debido a las complicaciones derivadas de disecciones residuales o a la aparición de una nueva disección en la aorta nativa distal <sup>237,238</sup>.

Cameron et al.<sup>183</sup>, publicaron los resultados en 372 pacientes con SM intervenidos inicialmente de la raíz aórtica con un seguimiento de 30 años. La mortalidad durante el seguimiento fue del 19,9% con una supervivencia y una libertad de reoperación a 20 años del 75,6% y del 72,1%, respectivamente. Se identificó como predictor de mortalidad tardía a la disección residual de la aorta nativa.

Según los datos publicados por Kari et al <sup>239</sup>, los pacientes intervenidos inicialmente por disección aórtica aguda proximal presentaban una libertad de reoperación a los 20 años del 40% comparado con el 77% en los pacientes intervenidos de forma electiva sin disección inicial. La presencia de disección aórtica inicial casi duplicó el riesgo de que un paciente necesitara otra operación a los 20 años.

En concordancia con estos resultados, diferentes autores también concluyeron que la presencia de una disección aórtica crónica es el principal factor de riesgo para reoperación distal y

mortalidad tardía<sup>183240241242</sup>.

Otros factores de riesgo asociados a reoperación de la aorta nativa distal en pacientes con SM fué la presencia de una aorta ascendente distal dilatada en el momento de la cirugía inicial y la reducida distensibilidad aórtica distal <sup>243,244</sup>. Un registro holandés<sup>238</sup> analizó la evolución durante 6 años de la aorta nativa distal en 194 pacientes con SM sometidos previamente a cirugía electiva de la raíz aórtica. 54 de estos pacientes presentaron disección de la aorta nativa distal con una tasa anual del 1,5%. El análisis multivariante identificó a la cirugía previa de la raíz aórtica como predictor independiente de disección distal. Los autores especularon que, pese a que la gran mayoría de los pacientes seguían tratamiento crónico con betabloqueantes u otros antihipertensivos, la implantación de un injerto de dacrón de escasa distensibilidad puede producir un mayor estrés mecánico distal sobre el arco aórtico y aorta torácica descendente proximal, aumentando el riesgo de disección.

En nuestra serie , la mortalidad durante el seguimiento fue del 1,5% (2/132) con una tasa de mortalidad a 10 años del 3,7%. Tres pacientes presentaron disección aórtica aguda tipo B tras cirugía electiva de la raíz aórtica, los cuales fueron tratados inicialmente de forma conservadora y precisando cirugía por dilatación progresiva de la aorta toracoabdominal en dos de los casos. Debido al tamaño muestral y al reducido número de eventos aórticos, no pudimos determinar predictores asociados a mortalidad y/o reoperación de la aorta distal durante el seguimiento.

En cualquier caso, estos resultados destacan la importancia de monitorizar la aorta distal en todos los pacientes con SM, especialmente en aquellos intervenidos de la raíz aórtica de forma electiva o emergente por disección aórtica, con controles periódicos mediante RM o TC de toda la aorta en centros especializados.

La presencia de disección aórtica distal precisa un seguimiento estrecho y valorar el tratamiento quirúrgico, si está indicado, de forma precoz intentando reseca toda la aorta disecada para restablecer una anatomía vascular normal. Un tratamiento quirúrgico agresivo precoz del arco y de la aorta descendente disecada pueden mejorar el resultado a largo plazo de estos pacientes, si estos procedimientos pueden ser llevados a cabo en centros especializados con aceptables resultados perioperatorios.

### **6.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este trabajo tiene las limitaciones estadísticas inherentes de un estudio observacional y retrospectivo. Sin embargo, gracias a la existencia de las Unidades específicas del SM, los datos fueron recogidos prospectivamente y pudimos conocer de forma sistemática la aparición de eventos aórticos adversos en nuestra población estudiada. Pese a ser una de las mayores series de pacientes con SM, la reducida incidencia de eventos aórticos fatales (disección, rotura o muerte) en la población global y eventos adversos (mortalidad, reoperación e insuficiencia aórtica a medio y largo plazo) en los pacientes sometidos a la cirugía de sustitución aórtica con preservación valvular (técnica de David), limitó la potencia estadística de los resultados. Este mismo inconveniente ha sido evidenciado por otros autores, enfatizando en la necesidad de la realización de estudios con mayor casuística, tiempo de seguimiento y asociando el análisis de otras variables (distensibilidad, velocidad de la onda de pulso aórtica, biomarcadores...etc) para poder identificar posibles predictores de dichos eventos adversos.

Debido a que el análisis de la incidencia de eventos aórticos se realizó sobre los segmentos aórticos específicamente sensibles en el SM (senos de Valsalva y aorta ascendente), no se incluyeron, en dicho análisis, los tres pacientes que presentaron DAo aguda tipo B (aorta descendente) durante el seguimiento. Además, estas disecciones tipo B no fueron el primer

evento aórtico ya que estos pacientes habían sido intervenidos previamente de la raíz aórtica.

Finalmente, al igual que en otras grandes series publicadas, la mayoría de los pacientes intervenidos mediante la técnica de David fueron realizadas por un único cirujano, dificultando la generalización de los resultados. Por esta razón, el desarrollo de un estudio multicéntrico y prospectivo con la participación de diferentes cirujanos por cada centro podría ayudar a conocer la posibilidad de estandarizar de forma global estas técnicas de preservación valvular aórtica.

## **7. CONCLUSIONES**

---

## 7. CONCLUSIONES

- I. En los pacientes con SM, el riesgo anual de muerte o disección aórtica es reducido con diámetros de raíz aórtica  $< 45$  mm (0,5%/año), pero se cuadruplica con diámetros entre 45-49 mm y se octuplica con diámetros  $\geq 50$  mm (1,9 y 4,1%/año, respectivamente).
- II. La cirugía de sustitución de la raíz aórtica con reimplantación valvular (técnica de David) presenta un mínimo riesgo quirúrgico (0% mortalidad) y una excelente durabilidad, debiendo ser la técnica de elección en estos pacientes.
- III. Con estos resultados, consideramos razonable que, en centros experimentados, se indique la cirugía con diámetros de raíz aórtica  $\geq 45$  mm en todos los pacientes con SM, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo.
- IV. El único predictor de IAO significativa postoperatoria durante el seguimiento fue presentar una altura efectiva de coaptación de los velos aórticos  $\leq 7$ mm . Este hallazgo destaca la importancia de asegurar intraoperatoriamente una óptima altura de coaptación, asociando, si se precisa, diferentes técnicas quirúrgicas sobre los velos aórticos.
- V. Las complicaciones en la aorta nativa distal son una de los principales causas de mortalidad a medio-largo plazo en estos pacientes. La existencia de una Unidad de Marfan con protocolos específicos permite diagnosticar y tratar de forma precoz estas complicaciones, mejorando ostensiblemente el pronóstico de estos pacientes.

## **8. BIBLIOGRAFIA**

---



## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Darwin J, Kuivaniemi H, Tromp G. Enfermedades hereditarias del tejido conectivo. En: Harrison. Principios de medicina interna. 13ª edición. Interamericana Mc Graw-Hill de España. 1994. p. 2437-2438.
2. Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome: Diagnosis and management. *N Engl J Med*. 1979;300:772–777.
3. Robinson PN, Godfrey M. The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrilopathies. *J Med Genet*. 2000;37:9–25.
4. Jondeau G, Detaint D, Tubach F, Arnoult F, Milleron O, Raoux F, et al. Aortic event rate in the Marfan population: A cohort study. *Circulation*. 2012;125:226–232.
5. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. Guía ESC 2014 sobre diagnóstico y tratamiento de la patología de la aorta. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:1–69.
6. Davies RR, Goldstein LJ, Coady MA, Tittle SL, Rizzo JA, Kopf GS, et al. Yearly rupture or dissection rates for thoracic aortic aneurysms: Simple prediction based on size. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:17-27.
7. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:169-177.
8. Elefteriades JA. Indications for aortic replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140:5-9.
9. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, Oh JK, O’Gara PT, Evangelista A, et al. Aortic

- diameter  $\geq 5.5$  cm is not a good predictor of type A aortic dissection: Observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007;116:1120-1127.
10. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, Cameron DE, Naftel DC, Miller DC, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340:1307–13.
  11. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-2496.
  12. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guías de práctica clínica sobre el tratamiento de las valvulopatías. Grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Europea de Cirugía Cardiorádica (EACTS). *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:131–142.
  13. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:617–621.
  14. Sarsam MA, Yacoub M. Remodeling of the aortic valve annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105:435–438.
  15. David TE, Feindel CM, David CM, Manlhiot C. A quarter of a century of experience with aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:872–879.
  16. Kvitting JP, Kari FA, Fischbein MP, Liang DH, Beraud AS, Stephens EH, et al. David valve-sparing aortic root replacement: Equivalent mid-term outcome for different valve types with or without connective tissue disorder. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;145:117–126.
  17. Marfan AB. Un cas de déformation congénitale des quatre membres, plus prononcée aux

- extrémités, caractérisée para l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. Bull Soc Méd Hôp. 1896;13:220–226.
18. Huguet F. Les professeurs de la Faculté de médecine de Paris: Dictionnaire biographique, 1794-1939. En: CNRS. Revue d'histoire des sciences. 1993. p. 304-305.
  19. Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona. Salvat. 1977.
  20. Méry M, Babonneix L. Un cas de déformation congénitale des quatre membres. Hyperchondroplasie. Bull Soc Méd Hôp. 1902;19:671–676.
  21. Achard C. Arachnodatylie. Bull Soc Méd Hôp. 1902;19:834–840.
  22. Chuak W, Black C, Thomas TM, Mak KL, Boxer M. Neonatal Marfan Syndrome: A case report. J Pediatr Child Health. 1999;35:321–323.
  23. Robinson LK. Síndrome de Marfan. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Tratado de Pediatría. 15 ed. Vol 3. México: Interamericana; 1997: p. 2468-2469.
  24. Weve H, Ueber JM. Arachnodaktylie (Dystrophia mesodermalis congenita, Typus Marfan). Arch für Augenheilkunde, Wiesbaden. 1931;104:1–46.
  25. McKusick VA. The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue. Circulation. 1955;11:321–342.
  26. <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/histologia/akenaton.pdf>.
  27. Pyeritz RE. The Marfan syndrome. Annu Rev Med. 2000;51:481–510.
  28. Gray JR, Bridges AB, Faed Mj, Pringle T, Baines P, Dean J, et al. Ascertainment and severity of Marfan syndrome in a Scottish population. J Med Genet. 1994;120:934–948.
  29. Robinson PN, Booms P, Katzke S, Ladewig M, Neumann L, Palz M, et al. Mutations of FBN1 and genotype-phenotype correlations in Marfan syndrome and related fibrillinopathies. Hum Mutat. 2002;20:153–161.

30. Sánchez Martínez R. Enfermedad de Marfan: Revisión clinicoterapéutica y guías de seguimiento. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2011;12:112–122.
31. Barriales-Villa R, García-Giustiniani D, Monserrat L. Genética del síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46:101–104.
32. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Masien CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:337–339.
33. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E et al. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*. 2007;81:454–466.
34. Dietz HC. New therapeutic approaches to mendelian disorders. *N Engl J Med*. 2010;363:852–863.
35. Dean JC. Marfan Syndrome: clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:724–733.
36. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*. 1986;103:2499–2509.
37. De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC, Hennekam RC, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet*. 1996;62:417–426.
38. Arslan-Kirchner M, Arbustini E, Boileau C, Child A, Collod-Beroud G, De Paepe A, et al. Clinical utility gene card for: Marfan syndrome type 1 and related phenotypes [FBN1]. *Eur J Hum Genet*. 2010;18:42.
39. Schrijver I, Liu W, Brenn T, Furthmayr H, Francke U. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical

- phenotypes. *Am J Hum Genet.* 1999;65:1007–1020.
40. Ki CS, Jin DK, Chang SH, Kim JE, Kim JW, Park BK, et al. Identification of a novel TGFBR2 gene mutation in a Korean patient with Loeys-Dietz aortic aneurysm syndrome; no mutation in TGFBR2 gene in 30 patients with classic Marfan's syndrome. *Clin Genet.* 2005;68:561–563.
  41. Dietz HC, Pyeritz RE. Marfan syndrome and related disorders. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 5287-5311.
  42. Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet.* 1988;29:581–594.
  43. Cabrera F, Gallego P, Evangelista A. Nuevos criterios diagnósticos en el síndrome de Marfan. *Cardiocyte.* 2011;46:85–88.
  44. Loeys B, Nuytinck L, Delvaux I, De Bie S, De Paepe A. Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome. *Arch Intern Med.* 2001;161:2447–2454.
  45. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47:476–485.
  46. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol.* 1989;64:507–512.
  47. Oliva P, Moreno R, Toledo MI, Montecinos A, Molina J. Síndrome de Marfan. *Rev Med Chile.* 2006;134:1455–1464.
  48. Fortuny E, Cañadas V, Vilacosta I. Aneurisma aórtico en síndromes hereditarios.

- Diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46:105–108.
49. Ahram D, Sato TS, Kohilan A, Tayeh M, Chen S, Leal S, et al. Homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis. *Am J Hum Genet*. 2009;84:274–278.
  50. Onrat ST, Emmiler M, Sivaci Y, Söylemez Z, Ozgöz A, Imirzalioglu N. A patient with ascending aortic dilatation, similar to phenotypes of connective tissue disorders. *Genet Mol Res*. 2009;14:426–434.
  51. Cañadas V, Vilacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan síndrome. Part1: pathophysiology and diagnosis. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:256–265.
  52. Loeys BL, Schwarze U, Holm T, Callewaert BL, Thomas GH, Pannu H, et al. Aneurysm Syndromes Caused by Mutations in the TGF- $\beta$  Receptor. *N Engl J Med*. 2006;355:788-798.
  53. Erkula G, Sponseller PD, Paulsen L, Oswald G, Loeys BL, Dietz HC. Musculoskeletal Findings of Loeys-Dietz Syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:1876–1883.
  54. Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:32.
  55. Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:20.
  56. Judge DP, Dietz HC. Marfan's syndrome. *Lancet*. 2005;366:1965–1976.
  57. Naiglin L, Clayton J, Gazagne C, Dallongeville F, Malecaze F, Calvas P. Familial high myopia: evidence of an autosomal dominant mode of inheritance and genetic heterogeneity. *Ann Genet*. 1999;42:140–146.
  58. Kirschner R, Hubmacher D, Iyengar G, Kaur J, Fagotto-Kaufmann C, Bromme D, et al. Classical and neonatal Marfan syndrome mutations in fibrillin-1 cause differential protease susceptibilities and protein function. *J Biol Chem*. 2011;286:32810–32823.

59. Apitz C, Mackensen-Haen S, Girisch M, Kerst G, Wiegand G, Stuhmann M, et al. Neonatal Marfan syndrome: unusually large deletion of exons 24-26 of FBN1 associated with poor prognosis. *Klin Padiatr.* 2010;222:261–263.
60. Lipscomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R. Evolving phenotype of Marfan's Syndrome. *Arch Dis Child.* 1997;76:41–46.
61. Weiss H.R, Rigo M. Fisioterapia para la escoliosis basada en el diagnóstico. Paidotribo. 2004. p. 45-63.
62. Pyeritz RE, Francke U. The Second International Symposium on the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;47:127–135.
63. Eaton L, Meiner SE. Marfan syndrome: Identification and management. *Medsurg Nurs.* 1999;8:113–117.
64. Jones KB, Sponsoller PD, Erkula G, Sakai L, Ramirez F, Dietz HC, et al. Symposium on the musculoskeletal aspects of Marfan syndrome: Meeting report and state of the science. *J Orthop Res.* 2007;25:413–422.
65. Tallroth K, Malmivaara A, Laitinen ML, Savolainen A, Harilainen A. Lumbar spine in Marfan syndrome. *Skeletal Radiol.* 1995;24:337–340.
66. Dietz H. Marfan syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews (Internet).* Seattle (WA): University of Washington, Seattle;.1993–2001.
67. Do T, Giamprieto PF, Burke SW, Davis JG, Raggio C, Schneider R, et al. The incidence of protrusion acetabuli in Marfan syndrome and its relationship to bone mineral density. *J Pediatr Orthop.* 2000;20:718–721.
68. Steel HH. Protrusio acetabuli: its occurrence in the completely expressed Marfan syndrome and its musculoskeletal component and a procedure to arrest the course of protrusion in the growing pelvis. *J Pediatr Orthop.* 1996;16:704–718.

69. Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;109:100–115.
70. Cohen P, Schneiderman P. Clinical manifestations of the Marfan syndrome. *Inter J Dermatol.* 1989;28:291–299.
71. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, Spitzer MC. Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1989;63:317–321.
72. Lindsey JM, Michelson JD, Mac Williams BA, Sponseller PD, Miller NH. The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns. *J Pediatr Orthop.* 1998;18:755–759.
73. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am J Med.* 1993;95:568–572.
74. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1550–1555.
75. Carter N, Duncan E, Wordsworth P. Bone mineral density in adults with Marfan syndrome. *Rheumatology.* 2000;39:307–309.
76. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshettv L, Kuszyk BS, Zinreich SJ. Dural ectasia is associated with back pain in Marfan syndrome. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;15:1562–1568.
77. Ahn NU, Sponseller PD, Ahn UM, Nallamshettv L, Rose PS, Buchowski JM, et al. Dural ectasia in the Marfan syndrome: MR and CT findings and criteria. *Genet Med.* 2000;2:173–179.
78. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, Ambrosetto P, Reggiani LB, Pepe G, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet.*



- 1999;354:910–913.
79. Pyeritz RE, Fishman EK, Bernhardt BA, Siegelman SS. Dural ectasia is a common feature of the Marfan syndrome. *Am J Hum Genet.* 1988;43:726–732.
80. McFarlane IL. Ehlers - Danlos syndrome presenting certain unusual features. *J Bone Joint Surg Br.* 1959;41:541-545.
81. Padilla-Parrado F, Garzón Maldonado F. Ectasias durales vertebrales gigantes y neurofibromatosis tipo I. *Neurología.* 2002;17:109.
82. Rodríguez-Monteaudo JL, Quevedo-Sotolongo LS, Blanco-Vallejo A, García ML. Erosión del canal espinal por ectasia dural en paciente con espondilitis anquilopoyética. *Rev Neurol.* 2000;31:994.
83. Rose PS, Levy HP, Ahn NU, Sponseller PD, Magyari T, Davis J, et al. A comparison of the Berlin and Ghent nosologies and the influence of dural ectasia in the diagnosis of Marfan syndrome. *Genet Med.* 2000;2:278–282.
84. Nallamshetty L, Ahn NU, Ahn UM, Nallamshetty HS, Rose PS, Buchowski JM, et al. Dural ectasia and back pain: review of the literature and case report. *J Spinal Disord Tech.* 2002;15:326–329.
85. Sanz-Ayán MP, Forteza-Gil A, Álvarez-Badillo A, Vargas-Baquero E, Roman-Belmonte JM, Nasarre-Muro de Zaro B, et al. Ectasia dural y dolor lumbar en el síndrome de Marfan. *Rev Neurol.* 2008;47:559–560.
86. Loeys B, De Backer J, Van Acker P, Wettinck K, Pals G, Nuytinck L, et al. Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome. *Hum Mutat.* 2004;24:140–146.
87. Zadeh N, Bernstein JA, Niemi AK, Dugan S, Kwan A, Liang D, et al. Ectopia lentis as the presenting and primary feature in Marfan síndrome. *Am J Med Genet A.* 2011;155:2661–

- 2668.
88. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981;79:684–733.
  89. Wood JR, Bellamy D, Child AH, Citrom KM. Pulmonary disease in patients with Marfan syndrome. *Thorax.* 1984;39:780–784.
  90. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strom V, Wihelsem JE, Roe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan síndrome. *J Rehabil Med.* 2003;35:221–228.
  91. Cistulli PA, Gotsopoulos H, Sullivan CE. Relationship between craniofacial abnormalities and sleep-disordered breathing in Marfan’s syndrome. *Chest.* 2001;120:1455–1460.
  92. Ledoux M, Beauchet A, Fermanian C, Boileau C, Jondeau G, Saiag P. A case-control study of cutaneous signs in adult patients with Marfan disease: diagnostic value of striae. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:290–295.
  93. Geva T, Sanders SP, Diogenes MS, Rockenmacher S, Van Praagh R. Two-dimensional and Doppler echocardiographic and pathologic characteristics of the infantile Marfan syndrome. *Am J Cardiol.* 1990;65:1230–1237.
  94. Volguina IV, Miller DC, LeMaire SA, Palmero LC, Wang XL, Connolly HM, et al. Valve-sparing and valve replacing techniques for aortic valve replacement in patients with Marfan syndrome: Analysis of early outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137:1124–1132.
  95. Milewicz DM, Dietz HC MD. Treatment of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *Circulation.* 2005;111:150–157.
  96. Porras Martín C, Mataró López MJ, Sánchez Espín G. Cirugía profiláctica de la aorta y tratamiento del prolapso de la válvula mitral en el síndrome de Marfan. *Cardiocre.*

2011;46(3):97–100.

97. Wityk RJ, Zanferrari C, Oppenheimer S. Neurovascular complications of Marfan syndrome: a retrospective, hospital-based study. *Stroke*. 2002;33:680–684.
98. Thomas Yoles M, Aguilar Torres R. Manejo de la afectación cardiovascular en el síndrome de Marfan. *Cardiocre*. 2011;46(3):89–96.
99. Keane MG, Pyeritz RE. Medical management of marfan syndrome. *Circulation*. 2008;117:2802-2813.
100. von Kodolitsch Y, Nienaber CA, Dieckmann C, Schwartz AG, Hofmann T, Brekenfeld C, et al. Chest radiography for the diagnosis of acute aortic syndrome. *Am J Med*. 2004;116:73–77.
101. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Viachopoulus C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:645–658.
102. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(2):79–108.
103. Du Bois D. Du Bois EF. A formula to estimate the aproximate surface area if height and weight be known. *Nutrition*. 1989;5:303–311.
104. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol*. 2010;105:888–894.
105. Campens L, Demulier L, De Groote K, Vandekerckhove K, De Wolf D, Roman MJ, et al. Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *Am J Cardiol*. 2015;114:914–920.
106. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola EM, et al.

- European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:223–244.
107. Langer F, Graeter T, Nikoloudakis N, Aicher D, Wendler O, Schafers HJ. Valve-preserving aortic replacement: does the additional repair of leaflet prolapse adversely affect the results? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:270–277.
108. Oka T, Okita Y, Matsumori M, Okada K, Minami H, Munakata H, et al. Aortic regurgitation after valve-sparing aortic root replacement: modes of failure. *Ann Thorac Surg.* 2011;92:1639–1644.
109. Kuniyara T, Aicher D, Rodionychova S, Groesdonk HV, Langer F, Sata F et al. Preoperative aortic root geometry and postoperative cusp configuration primarily determine long-term outcome after valve-preserving aortic root repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:1389–1395.
110. Pethig K, Milz A, Hagl C, Harringer W, Haverich A. Aortic valve reimplantation in ascending aortic aneurysm: risk factors for early valve failure. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:29–33.
111. Aicher D, Schäfers HJ. Aortic Valve Repair .Current Status , Indications , and Outcomes. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;24:195–201.
112. Flachskampf FA, Badano L, Daniel WG, Feneck RO, Fox KF, Fraser AG, et al. Recommendations for transoesophageal echocardiography: update 2010. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:557–576.
113. Agarwal PP, Chughtai A, Matzinger FR, Kazerooni EA. Multidetector CT of thoracic aortic aneurysms. *Radiographics.* 2009;29:537–552.
114. Roos JE, Willmann JK, Weishaupt D, Lachat M, Marincek B, Hilfiker PR. Thoracic aorta:

- motion artifact reduction with retrospective and prospective electrocardiography-assisted multi-detector row CT. *Radiology*. 2002;222:271–277.
115. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000;283:897–903.
116. Quint LE, Francis IR, Williams DM, Bass JC, Shea MJ, Frayer DL, et al. Evaluation of thoracic aortic disease with the use of helical CT and multiplanar reconstructions: comparison with surgical findings. *Radiology*. 1996;201:37–41.
117. Meijboom LJ, Groenink M, van derWall EE, Romkes H, Stoker J, Mulder BJ. Aortic root asymmetry in Marfan patients; evaluation by magnetic resonance imaging and comparison with standard echocardiography. *Int J Card Imaging*. 2000;16:161–168.
118. Nienaber CA. The role of imaging in acute aortic syndromes. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:15–23.
119. Teixido-Tura G, Redheuil A, Rodríguez-Palomares J, Gutiérrez L, Sánchez V, Forteza A, et al. Aortic biomechanics by magnetic resonance: Early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation? *Int J Cardiol*. 2014;17:56–61.
120. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Hear J*. 2010;31:794–805.
121. Lalchandani S, Wingfield M. Pregnancy in women with Marfan's syndrome. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2003;110:125–130.
122. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *Eur Heart J*.

2010;31:2915–2957.

123. Nemet AY, Assia EI, Apple DJ, Barequet IS. Current concepts of ocular manifestations in Marfan syndrome. *Surv Ophthalmol.* 2006;51:561–575.
124. Overview of Orthopedic Management. National Marfan Foundation. 2010. Disponible en: <http://marfan.org/marfan/2565/NMF-PAB>.
125. Overview of Cardiac Management in Marfan Syndrome. National Marfan Foundation. 2015. Disponible en: <http://marfan.org/marfan/2780/NMF-PAB>.
126. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersim RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM, Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease: Executive Summary. *Circulation.* 2010;121:1544–1579.
127. Braverman AC. Medical management of thoracic aortic aneurysm disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145:S2-6.
128. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons  $\geq 15$  years of age. *Am J Cardiol.* 2012;110:1189–1194.
129. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128.
130. Meijboom LJ, Nollen GJ, Mulder B. Prevention of cardiovascular complications in the Marfan Syndrome. *Vasc Dis Prev.* 2004;1:79–86.
131. Endocarditis Prophylaxis Guidelines. National Marfan Foundation. 2007. p. 1–3. Disponible en: <https://www.marfan.org/resource/fact-sheet/endocarditis-prophylaxis->

people-marfan-syndrome.

132. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. 9º Edición. McGraw-Hill. 2007. p. 1234-1247.
133. Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 1994;330:1335–1341.
134. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff JM, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of beta-blockade on ascending aortic dilatation in children with the Marfan syndrome. Am J Cardiol. 2007;99:406–409.
135. Salim MA, Alpert BS, Ward JC, Pyeritz RE. Effect of beta-adrenergic blockade on aortic root rate of dilation in the Marfan syndrome. Am J Cardiol. 1994;74:629–633.
136. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Evangelista A, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. Eur Hear J. 2014;35:2873–2926.
137. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. Int J Cardiol. 2007 Jan;114:303–308.
138. Mullen MJ, Flather MD, Jin XY, Newman WG, Erdem G, Gaze D, et al. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study of the effects of irbesartan on aortic dilatation in Marfan syndrome (AIMS trial): study protocol. Trials. 2013 Dec;14:408.
139. Ladouceur M, Fermanian C, Lupoglazoff J-M, Edouard T, Dulac Y, Acar P, et al. Effect of Beta-Blockade on Ascending Aortic Dilatation in Children With the Marfan Syndrome.

- Am J Cardiol. 2016;99:406–409.
140. Chung AW, Rauniyar P, Luo H, Hsiang YN, van Breemen C, Okon EB. Pharmacologic relaxation of vein grafts is beneficial compared with pressure distention caused by upregulation of endothelial nitric oxide synthase and nitric oxide production. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:925–32.
  141. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, et al. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science.* 2006;312:117–121.
  142. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B Dietz HC. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan’s syndrome. *N Engl J Med.* 2008;358:2787–2795.
  143. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, Van de Waard TJ, Scholte AJ, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Hear J.* 2013;34:3491–3500.
  144. Milleron O, Arnoult F, Ropers J, Aegerter P, Detaint D, Delorme G, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Hear J.* 2015;36:2160–2166.
  145. Lacro RV, Dietz HC, Wruck LM, Bradley TJ, Colan SD, Devereux RB, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome. *Am Hear J.* 2007;154:624–631.
  146. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradley TJ, Colan SD, et al. Pediatric Heart Network Investigators. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan’s syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371:2061–2071.
  147. Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: A



- randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016;37:978-985.
148. Yetman AT, Bornemeier RA, McCrindle BW. Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;95:1125–1117.
  149. Phomakay V, Huett WG, Gossett JM, Tang X, Bornemeier RA, Collins RT.  $\beta$ -blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors: Comparison of effects on aortic growth in pediatric patients with Marfan syndrome. *J Pediatr*. 2014;165:951–955.
  150. Singh MN, Lacro R. Recent Clinical Drug Trials Evidence in Marfan Syndrome and Clinical Implications. *Can J Cardiol*. 2015;32:66–77.
  151. Cañadas V, Villacosta I, Bruna I, Fuster V. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:266–276.
  152. Braverman AC. Exercise and the Marfan syndrome. *Med Sci Sport Exerc*. 1998;30:S387–395.
  153. Maron BJ, Chaitman BR, Ackerman MJ, Bayés de Luna A, Corrado D, Crosson JE, et al. Recommendations for physical activity and recreational sports particip. *Circulation*. 2004;109:2807–2816.
  154. Maron BJ, Ackerman MJ, Nishimura RA, Pyeritz RE, Towbin JA, Udelson JE. Task Force 4: HCM and Others Cardiomyopathies, Mitral Valve Prolapse, Myocarditis, and Marfan Syndrome. *JACC*. 2005;45:1340–1345.
  155. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the european society of cardiology. *Eur Hear J*. 2003;24:761–781.
  156. Meijboom LJ, DrenthenW, Pieper PG, Groenink M, van der Post JA, Timmermans J, et al. ZAHARA Investigators. Obstetric complications in Marfan syndrome. *J Cardiol*.

2006;110:53–59.

157. Health Supervision for Children with Marfan Syndrome. *Pediatrics*. 1996;98:978–982.
158. Wheatley HM, Traboulsi EI, Flowers BE, Maumenee IH, Azar D, Pyeritz RE, et al. Immunohistochemical localization of fibrillin in human ocular tissues. Relevance to the Marfan syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1995;13:103–109.
159. Hubbard AD, Charteris DG, Cooling RJ. Vitreolensectomy in Marfan's syndrome. *Eye*. 1998;12:412–416.
160. Sponseller PD, Hobbs W, Riley LH, Pyeritz RE. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg*. 1995;77:867–876.
161. Raftopoulos C, Braude P. Endoscopic Cure of giant sacral meningocele associated with Marfan's síndrome: case report. *Neurosurgery*. 1992;30:765–768.
162. Trapp C, Farage L, Clatterbuck RE, Romero FR, Rais-Bahrami S, Long DM, et al. Laparoscopic treatment of anterior sacral meningocele. *Surg Neurol*. 2007;68:443–448.
163. Stern WE. Dural ectasia and the Marfan syndrome. *J Neurosurg*. 1998;69:221–227.
164. Smith MD. Large sacral dural defect in Marfan syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75:1067–1070.
165. Jones KB, Erkula G, Sponseller PD, Dormans JP. Spine deformity correction in Marfan síndrome. *Spine*. 2002;15:2003–2012.
166. Kanna PR, Sekar C, Shetty AP, Rajasekaran S. Transient paraplegia due to accidental intrathecal bupivacaine infiltration following pre-emptive analgesia in a patient with missed sacral dural ectasia. *Spine*. 2010;35:1444–1446.
167. Lacassie HJ, Millar S, Leithe LG, Muir HA, Montaña R, Poblete A, et al. Dural ectasia: a likely cause of inadequate spinal anaesthesia in two parturients with Marfan's syndrome.

- Br J Anaesthesia. 2005;94:500–504.
168. Higuchi H, Hirata J, Adachi Y, Kazama T. Influence of lumbosacral cerebrospinal fluid density, velocity, and volume on extent and duration of plain bupivacaine spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;100:106–114.
169. Voermans NC, Dijk KG, Bos MM, Geus-Oei LF, Verrips A, Lindert EJ. Postural headache in Marfan syndrome associated with spinal cysts and liquor hypotension. *Neuropediatrics*. 2009;4:201–204.
170. Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD, et al. Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how?. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1834–1839.
171. David TE, David CM, Manlhiot C, Colman J, Crean AM, Bradley T. Outcomes of Aortic Valve-Sparing Operations in Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1445–53.
172. Miller DC. Valve-sparing aortic root replacement in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:773–778.
173. Cattaneo SM, Bethea BT, Alejo DE, Spevak PJ, Clauss SB, Dietz HC, et al. Surgery for aortic root aneurysm in children: a 21-year experience in 50 patients. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:168–176.
174. Treasure T. Cardiovascular surgery for Marfan syndrome. *Heart*. 2000;84:674–678.
175. Bavaria JE, Coselli JS, Curi MA, Eggebrecht H, Elefteriades JA, Erbel R, et al. Expert Consensus Document on the Treatment of Descending Thoracic Aortic Disease Using Endo-Vascular Stent-Grafts. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S1–45.
176. Hiratzka LF, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey Jr DE, Eagle KA, et al. American Heart Association (AHA) guidelines: Surgical Management of Descending Thoracic Aortic Disease: Open and Endovascular Approaches. *Circulation*. 2010;121:1544–1579.

177. Kang DH, Kim JH, Rim JH, Kim MJ, Yun SC, Song JM, et al. Comparison of early surgery versus conventional treatment in asymptomatic severe mitral regurgitation. *Circulation*. 2009;119:797–804.
178. Samad Z, Kaul P, Shaw LK, Glower DD, Velazquez EJ, Douglas PS, et al. Impact of early surgery on survival of patients with severe mitral regurgitation. *Heart*. 2011;97:221–224.
179. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968;23:338–339.
180. Kouchoukos NT, Marshall WG, Wedige-Stecker TA. Eleven-year experience with composite graft replacement of the ascending aorta and aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;92:691–705.
181. Turina M. Composite graft replacement of the aortic root: “button” technique. *Multimed Man Cardiothorac Surg*. 2003;1204.
182. Gao L, Zhou X, Zhang L, Wen D, Chang Q, Sun L, et al. Factors influencing prognosis in patients with Marfan syndrome after aortic surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:625–631.
183. Cameron DE, Alejo DE, Patel ND, Nwakanma LU, Weiss ES, Vricella LA, et al. Aortic root replacement in 372 Marfan patients: Evolution of operative repair over 30 years. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1344–1349.
184. Lansac E, Di Centa I, Sleilaty G, Lejeune S, Berrebi A, Zacek P, et al. Remodeling root repair with an external aortic ring annuloplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153:1033–1042.
185. Kari FA, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F. Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: Background, principles, and outcomes. *Circulation*. 2013;128:854–863.

186. Demers P, Miller D. Simple modification of “T. David-V” valve-sparing aortic root replacement to create graft pseudosinuses. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:1479–1481.
187. Forteza A, Centeno J, Bellot R, López Gude MJ, Pérez De La Sota E, Sánchez V, et al. Cirugía de preservación valvular en 120 pacientes con aneurismas de la raíz aórtica. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:470-475.
188. Martín C, Centeno J, Serrano S, García-Montero C, Sánchez V, Forteza A, et al. Results of the David V procedure in 218 cases. Implications for Marfan and bicuspid aortic valve. *J Card Surg* (En proceso).
189. Treasure T, Takkenberg JJ, Golesworthy T, Rega F, Petrou M, Rosendahl U, et al. Personalised external aortic root support (PEARS) in Marfan syndrome: analysis of 1–9 year outcomes by intention-to-treat in a cohort of the first 30 consecutive patients to receive a novel tissue and valve-conserving procedure, compared with the published. *Heart.* 2014;100:969–975.
190. Hess PJ Jr, Harman PK, Klodell CT, Beaver TM, Bologna MT, Mikhail PT, et al. Early outcomes using the Florida sleeve repair for correction of aortic insufficiency due to root aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1161–1168.
191. Pearson GD, Devereux R, Loeys B, Maslen C, Milewicz PR, Ramirez F, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation.* 2008;118:785–791.
192. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, Devereux RB. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1470-1476.
193. Silverman DI, Gray J, Roman MJ, Bridges A, Burton K, Boxer M, et al. Family history of

- severe cardiovascular disease in Marfan syndrome is associated with increased aortic diameter and decreased survival. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1062-1067.
194. Baumgartner FJ, Omari BO, Robertson JM. Weight lifting, Marfan's syndrome, and acute aortic dissection. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:1871-1872.
  195. Turk UO, Alioglu E, Nalbantgil S, Nart D. Catastrophic cardiovascular consequences of weight lifting in a family with Marfan syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36:32-34.
  196. Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, Mandapati D, Darr U, Kopf GS, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;113:476-491.
  197. Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, Myrmet T, Suzuki T, Mehta RH, et al. Contemporary results in acute type A aortic dissection: The International Registry of Acute Aortic Dissection experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:112-122.
  198. Mimoun L, Detaint D, Hamroun D, Arnoult F, Delorme G, Milleron O, et al. Dissection in Marfan syndrome: the importance of the descending aorta. *Eur Hear J*. 2011;32:443-449.
  199. Chiappini B, Schepens M, Tan E, Dell'Amore A, Morshuis WD, Bergonzini M, et al. Early and late outcomes of acute type A aortic dissection: analysis of risk factors in 487 consecutive patients. *Eur Hear J*. 2005;26:180-186.
  200. Zehr KJ, Orszulak T, Mullany CJ, Matloobi A, Daly RC, Dearani JA, et al. Surgery for aneurysms of the aortic root: a 30-year experience. *Circulation*. 2004;110:1364-1371.
  201. Yang HC, Kim JM, Chum E, van Breemen C, Chung AW. Effectiveness of combination of losartan potassium and doxycycline versus single-drug treatments in the secondary prevention of thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;140:305-312.

202. McLoughlin D, McGuinness J, Byrne J, Terzo E, Huuskonen V, McAllister H, et al. Pravastatin reduces marfan aortic dilation. *Circulation*. 2011;124:S168-173.
203. Hibender S, Franken R, van Roomen C, Ter Braake A, van der Made I, Schermer EE, et al. Resveratrol Inhibits Aortic Root Dilatation in the Fbn1C1039G/+ Marfan Mouse Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:1618–1626.
204. Herment A, Lefort M, Kachenoura N, De Cesare A, Taviani V, Graves MJ, et al. Automated estimation of aortic strain from steady-state free-precession and phase contrast MR images. *Magn Reson Med*. 2011;65:986–993.
205. Grotenhuis HB, Westenberg JJ, Steendijk P, van der Geest RJ, Ottenkamp J, Bax JJ, et al. Validation and reproducibility of aortic pulse wave velocity as assessed with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:521–526.
206. Dogui A, Redheuil A, Lefort M, DeCesare A, Kachenoura N, Herment A, et al. Measurement of aortic arch pulse wave velocity in cardiovascular MR: comparison of transit time estimators and description of a new approach. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:1321–1329.
207. Baumgartner D et al. Diagnostic power of aortic elastic properties in young patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:730–9.
208. Baumgartner D, Baumgartner C, Matyas G, Steinmann B, Loffler-Ragg J, Schemer E, et al. Different patterns of aortic wall elasticity in patients with Marfan syndrome: A noninvasive follow-up study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:811–819.
209. Teixido-Tura G, Redheuil A, Rodríguez-Palomares J, Gutiérrez L, Sánchez V, Forteza A, et al. Aortic biomechanics by magnetic resonance: Early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation? *Int J Cardiol*. 2014;171:56–61.
210. Matt P, Schoenhoff F, Habashi J, Holm T, Van Herp C, Loch D, et al. Circulating

- transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Circulation*. 2009;120:526–532.
211. Yuan, S. M. Jing H. Cystic medial necrosis: pathological findings and clinical implications. *Soc Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26:107–115.
212. Liu X, Zhao Y, Gao J, Pawlyk B, Starcher B, Spencer JA, et al. Elastic fiber homeostasis requires lysyl oxidase-like 1 protein. *Nat Genet*. 2004;36:178–182.
213. Maki JM, Rasanen J, Tikkanen H, Sormunen R, Makikallio K, Kivirikko KI, et al. Inactivation of the lysyl oxidase gene *Lox* leads to aortic aneurysms, cardiovascular dysfunction, and perinatal death in mice. *Circulation*. 2002;106:2503–2509.
214. Moursi MM, Beebe HG, Messina LM, Welling TH, Stanley JC. Inhibition of aortic aneurysm development in blotchy mice by beta adrenergic blockade independent of altered lysyl oxidase activity. *J Vasc Surg*. 1995;21:792–799.
215. Sibon I, Sommer P, Lamaziere JM, Bonnet J. Lysyl oxidase deficiency: a new cause of human arterial dissection. *Heart*. 2005;91:33.
216. Busnadiego O, Gorbenko del Blanco D, González-Santamaría J, Habashi JP, Calderón JF, Sandoval P, et al. Elevated expression levels of lysyl oxidases protect against aortic aneurysm progression in Marfan syndrome. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;85:48–57.
217. Maki JM. Lysyl oxidases in mammalian development and certain pathological conditions. *Histol Histopathol*. 2009;24:651–660.
218. Trackman PC. Diverse biological functions of extracellular collagen processing enzymes. *J Cell Biochem*. 2005;96:927–937.
219. van der Slot-Verhoeven AJ, van Dura EA, Atterna J, Blauw B, Degroot J, Huizinga TW, et al. The type of collagen cross-link determines the reversibility of experimental skin fibrosis. *Mol Basis Dis*. 2005;1740:60–67.
220. Murdoch JL, Walker BA, Halpern BL, Kuzma JW, McKusick VA. Life expectancy and



- causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 1972;286:804–808.
221. Svensson LG, Blackstone EH, Alsalihi M, Batizy LH, Roselli EE, McCullough R, et al. Midterm results of David reimplantation in patients with connective tissue disorder. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:555–562.
222. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, Greene PS, Shake JG, Caparrelli DJ, et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:438–443.
223. Benedetto U, Melina G, Takkenberg JJ, Roscitano A, Angeloni E, Sinatra R. Surgical management of aortic root disease in Marfan syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2011;97:955–958.
224. Coselli JS, Volguina IV, Lemaire SA, Sundt TM, Connolly HM, Stephens EH, et al. Early and 1-year outcomes of aortic root surgery in patients with Marfan syndrome: A prospective, multicenter, comparative study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1758–66.
225. Shrestha M, Baraki H, Maeding I, Fitzner S, Sarikouch S, Khaladj N, et al. Long-term results after aortic valve-sparing operation (David I). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:56–61.
226. Kallenbach K, Karck M, Pak D, Salcher R, Khaladj N, Leyh R, et al. Decade of aortic valve sparing reimplantation: are we pushing the limits too far? *Circulation*. 2005;112:253–259.
227. Hanke T, Charitos EI, Stierle U, Robinson D, Gorski A, Sievers HH, et al. Factors associated with the development of aortic valve regurgitation over time after two different techniques of valve-sparing aortic root surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:314–319.

228. Svensson LG, Batizy LH, Blackstone EH, Gillinov AM, Moon MC, D'Agostino RS, et al. Results of matching valve and root repair to aortic valve and root pathology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142:1491–1498.
229. Kari FA, Doll KN, Hemmer W, Liebrich M, Sievers HH, Richardt D, et al. Survival and freedom from aortic valve-related reoperation after valve-sparing aortic root replacement in 1015 patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(4):431–438.
230. Liebrich M, Kruszynski MK, Roser D, Meisner C, Doll KN, Hemmer WB, et al. The David procedure in different valve pathologies: a single-center experience in 236 patients. *Ann thorac Surg.* 2013;95:71–76.
231. de Oliveira NC, David TE, Ivanov J, Armstrong S, Eriksson MJ, Rakowski H, et al. Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:789–796.
232. Aicher D, Fries R, Rodionychewa S, Schmidt K, Langer F, Schafers HJ. Aortic valve repair leads to a low incidence of valve-related complications. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:127–132.
233. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, Kouchoukos NT, Miller DC, O'Gara PT, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:S1–66.
234. Schäfers HJ, Bierbach B, Aicher D. A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132(2):436–438.
235. Bierbach BO, Aicher D, Issa OA, Bomberg H, Gräber S, Glombitza P, et al. Aortic root and cusp configuration determine aortic valve function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38:400–6.
236. Forteza A, Centeno J, Lopez MJ, Sanchez V, Pérez E, López B, et al. Should aortic valve

- reimplantation be offered to patients with a large aortoventricular junction?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:130–135.
237. Yetman AT, Roosevelt GE, Veit N, Everitt MD. Distal aortic and peripheral arterial aneurysms in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2544–2545.
238. den Hartog AW, Franken R, Zwinderman AH, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, et al. The risk of type B aortic dissection in Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:246–254.
239. Kari FA, Russe MF, Peter P, Blanke P, Rylski B, Euringer W, et al. Late complications and distal growth rates of Marfan aortas after proximal aortic repair. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2013;44:163-171.
240. Shimizu H, Kasahara H, Nemoto A, Yamabe K, Ueda T, Yozu R. Can early aortic root surgery prevent further aortic dissection in Marfan syndrome?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;14:171–175.
241. Girdauskas E, Kuntze T, Borger MA, Falk V, Mohr FW. Distal aortic reinterventions after root surgery in Marfan patients. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:1815–1819.
242. Bachet J, Larrazet F, Goudot B, Dreyfus G, Folliguet T, Laborde F, et al. When should the aortic arch be replaced in Marfan patients?. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:S774–779.
243. Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, Van Der Wall EE, Mulder BJ. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Hear J.* 2004;25:1146–1152.
244. Nollen GJ, Meijboom LJ, Groenink M, Timmermans J, Barentsz JO, Merchant M, et al. Comparison of aortic elasticity in patients with the Marfan syndrome with and without aortic root replacement. *Am J Cardio.* 2003;91:637–640.

## **9. ANEXOS**

---

## 9. ANEXOS

### **ANEXO I. PROYECTOS DE INVESTIGACION, PUBLICACIONES EN REVISTAS BIOMEDICAS Y COMUNICACIONES PRESENTADAS EN CONGRESOS, RELACIONADAS CON ESTE ESTUDIO**

#### **Proyectos de investigación:**

- Instituto de salud Carlos III. Eficacia y seguridad del losartán vs atenolol en la prevención de la dilatación progresiva de la aorta en la población de pacientes con Síndrome de Marfan. IP: Dr. Forteza Gil. 2008- 2012.
- Fundación Mapfre. Estudio sobre la relación del dolor lumbar con la ectasia dural en el Síndrome de Marfan. IC: Dr. Forteza Gil. 2010.
- Instituto de salud Carlos III. Role of the members of the lysyl oxidase family in the pathogenesis of connective tissue diseases: contribution to the vascular complications of Marfan syndrome and other extracellular matrix-associated disorders. IP: Dr. Fernando Rodríguez. 2013-2015.
- Instituto de salud Carlos III. Aneurismas de la aorta torácica en el Síndrome de Marfan. Identificación y validación de biomarcadores para predecir el riesgo de rotura aórtica. IP: Dr. Forteza Gil. 2016.

#### **Artículos originales publicados en revistas biomédicas:**

- Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó-Turà G, Sanz P, Gutiérrez L, et al. Efficacy of losartan vs atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. Eur Heart J. 2016;37:978-85.

- Martín C, Centeno J, García I, García Montero C, Serrano S, Citarella A, et al. Results of the David V procedure in 218 cases. Implications for Marfan and bicuspid aortic valve. *J Card Surg.* (En evaluación).
- Busnadiego O, Gorbenko Del Blanco D, González-Santamaría J, Habashi JP, Calderon JF, Sandoval P, et al. Elevated expression levels of lysyl oxidases protect against aortic aneurysm progression in Marfan syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 2015;85:48-57.
- Pitcher A, Emberson J, Lacro RV, Sleeper LA, Stylianou M, Mahony L, et al. Design and rationale of a prospective, collaborative meta-analysis of all randomized controlled trials of angiotensin receptor antagonists in Marfan syndrome, based on individual patient data: A report from the Marfan Treatment Trialists' Collaboration. *Am Heart J.* 2015;169:605-12.
- Crosas-Molist E, Meirelles T, López-Luque J, Serra-Peinado C, Selva J, Caja L, et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic changes in patients with Marfan syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:960-72.
- Teixido-Tura G, Redheuil A, Rodríguez-Palomares J, Gutiérrez L, Sánchez V, Forteza A, et al. Aortic biomechanics by magnetic resonance: early markers of aortic disease in Marfan syndrome regardless of aortic dilatation?. *Int J Cardiol.* 2014;171:56-61.
- Forteza A, Centeno J, López MJ, Sánchez V, Perez E, López B, et al. Should aortic valve reimplantation be offered to patients with a large aorto-ventricular?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43:130-135.
- Forteza A, Evangelista A, Sánchez V, Teixidó G, García D, Sanz P, et al. Study of the efficacy and safety of losartan versus atenolol for aortic dilation in patients with Marfan syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:492-8.
- Forteza A, Centeno J, Bellot R, López Gude MJ, Pérez de la Sota E, Sánchez V, et al. Aortic valve sparing in 120 patients with aortic root aneurysms. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:470-475.

- Forteza A, De Diego J, Centeno J, López MJ, Pérez E, Martín C, et al. Aortic valve-sparing in 37 patients with Marfan syndrome: midterm results with David operation. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:93-96.
- Forteza A, Cortina JM, Sánchez V, Centeno J, López MJ, Pérez de la Sota E, et al. Aortic valve preservation in Marfan syndrome. Initial experience. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:471-475.

### **Comunicaciones presentadas en Congresos:**

- Resultados a corto y medio plazo en la cirugía de aneurisma de raíz aórtica con preservación valvular aórtica. Experiencia en 279 pacientes. Carlos Esteban Martín López, Jorge Centeno Rodríguez, Luis Ricci, Carlos García-Montero, Ines García, Enrique Pérez de la Sota, José María Cortina y Alberto Forteza. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza. Octubre de 2016. Comunicación Oral.
- Resultados en la cirugía de preservación valvular aórtica en el síndrome de Marfan. Carlos Esteban Martín López, Jorge Centeno, Luis Ricci, Carlos García-Montero, Ines García, María Jesús López Gude, José María Cortina y Alberto Forteza. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza. Octubre de 2016. Comunicación Oral.
- Resultados en la cirugía de reparación valvular aórtica. Experiencia en 295 pacientes. Ricci Tovar, Luis Eduardo ; Martín López, Carlos Esteban ; Díaz Lopez, Juan Rafael ; Rivas Oyarzabal, Jorge ; Vera Ramirez, Yazmin ; Burgos Lazaro, Raul Jose ; Castedo Mejuto, Evaristo ; García Montero, Carlos ; Serrano Fiz, Santiago ; Forteza, Alberto. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. Zaragoza. Octubre de 2016. Comunicación Oral.
- Resultados a corto y medio plazo en la cirugía de aneurisma de raíz aórtica con preservación valvular aórtica. Experiencia en 279 pacientes. Carlos Esteban Martín López, Jorge Centeno Rodríguez, Luis Ricci, Carlos García-Montero, Ines García, Enrique Pérez de la Sota, José María Cortina y Alberto Forteza. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Junio 2016. Comunicación Oral.

- Resultados en la cirugía de preservación valvular aórtica en el síndrome de Marfan. Carlos Esteban Martín López, Jorge Centeno, Luis Ricci, Carlos García-Montero, Ines García, María Jesús López Gude, José María Cortina y Alberto Forteza. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Junio 2016. Comunicación Oral.
- Cirugía compleja de aorta en el Síndrome de Marfan. Yazmin Yibeli Vera Ramirez, Alberto Forteza, Carlos Martin, Juan Diaz, Luis Ricci, Jorge Rivas, Raúl Burgos, Evaristo Castedo, Carlos Garcia Montero, Santiago Serrano, J.M Cortina Romero, Jorge Centeno, Alberto Forteza. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Madrid. Junio de 2016. Comunicación Poster.
- Cirugía reparadora mitral en el Síndrome de Marfan. Ricci Tovar, Luis Eduardo ; Martín López, Carlos Esteban ; Díaz Lopez, Juan Rafael ; Rivas Oyarzabal, Jorge ; Vera Ramirez, Yazmin ; Burgos Lazaro, Raul Jose ; Castedo Mejuto, Evaristo ; García Montero, Carlos ; Serrano Fiz, Santiago ; Forteza, Alberto. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Junio 2016. Comunicación Oral.
- Resultados en la cirugía de reparación valvular aórtica. Experiencia en 295 pacientes. Ricci Tovar, Luis Eduardo ; Martín López, Carlos Esteban ; Díaz Lopez, Juan Rafael ; Rivas Oyarzabal, Jorge ; Vera Ramirez, Yazmin ; Burgos Lazaro, Raul Jose ; Castedo Mejuto, Evaristo ; García Montero, Carlos ; Serrano Fiz, Santiago ; Forteza, Alberto. XXIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular (SECTCV). Madrid. Junio 2016. Comunicación Oral.



**ANEXO II. Certificado de autorización del Comité de Etica e Investigación del  
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.**



**D<sup>a</sup>. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, PRESIDENTA DEL COMITÉ ETICO DE  
INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

**CERTIFICA**

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“INCIDENCIA DE EVENTOS AÓRTICOS Y RESULTADOS DE LA CIRUGÍA DE  
SUSTITUCIÓN DE LA RAÍZ AÓRTICA CON PRESERVACIÓN VALVULAR A  
MEDIO-LARGO PLAZO EN EL SÍNDROME DE MARFAN. COHORTE-ESTUDIO DE  
600 PACIENTES”.**

a solicitud del Dr. Carlos-Esteban Martín López del Servicio de Cirugía  
Cardíaca del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,  
considerando que su planteamiento global es aceptable desde el punto de vista  
metodológico y ético. Acta nº 06.17.

En Majadahonda, a 27 de marzo de 2017

**Fdo.: Dra. Avendaño Solá  
Presidenta del CEIm**

ZONA NOROESTE  
C/ Joaquín Rodrigo, 2  
28222 Majadahonda / Madrid  
Tel.: 91 191 60 00  
Fax: 91 373 05 35



